

**Diagnostik, Therapie und Prophylaxe der Osteoporose
nach orthotoper Lebertransplantation**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Daniel Kämmerer
geboren am 15.11.1978 in Sömmerda

Gutachter

- 1. Prof. Dr. med. habil U. Settmacher**
- 2. Fr. Prof. Dr. med. habil C. Uhlemann**
- 3. Fr. Prof. Dr. med. habil P. Reinke**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.12.2005

Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase in $\mu\text{mol/s} \cdot \text{l}$
BMD	Bone Mineral Density (Knochendichtemessung)
BWS	Brustwirbelsäule
Ca	Kalzium in mmol/l
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DPYD	Desoxypyridinolin in $\text{nmol Crosslink} / \text{mmol Kreatinin}$
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DVO	Dachverband Osteologie
DXA	Duale Röntgen Absorptiometrie
FGF	Fibroblast Growth Factor
GIOP	Glukokortikoid-induzierte Osteoporose
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktoren
IL	Interleukin
IFN	Interferon
Krea	Kreatinin in $\mu\text{mol/l}$
LTX	Lebertransplantation
LWS	Lendenwirbelsäule
M-CSF	Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktoren
OC	Osteocalcin in ng/ml
OLT	Orthotope Lebertransplantation
OPG	Osteoprotegerin
P	Phosphat in mmol/l
PICP	C-Terminales Propeptid des Typ I Kollagens
PTHrP	Parathyroid Hormone related Peptide
p-QCT	Periphere-Quantitative Computertomographie
PTH	Parathormon
PYD	Pyridinolin in $\text{nmol Crosslink} / \text{mmol Kreatinin}$
QCT	Quantitative Computertomographie
QUS	Quantitative Ultraschallmessung
RANKL	Receptor Activator NF kappa B Ligand
SCF	Stammzellfaktor

SERM	Selektiver Östrogen Rezeptor Modulator
SD	Standardabweichung
TGF- β	Transforming Growth Faktor
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor α
TNF- β	Tumor-Nekrose-Faktor β
TX	Transplantation
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	3
3. Grundlagen	5
3.1 Lebertransplantation	5
3.2 Knochengewebe	6
3.2.1 Aufbau	6
3.2.2 Zusammensetzung des Knochens	7
3.2.3 Modeling und Remodeling	8
3.3 Osteoporose	11
3.3.1 Definition	11
3.3.2 Einteilung	11
3.2.2.1 Osteoporose nach Organtransplantation	13
3.3.3 Pathophysiologie	15
3.3.4 Diagnostik	16
3.3.5 Therapie und Prophylaxe	17
3.4 Bisphosphonate	18
3.4.1 Chemie	19
3.4.2 Wirkungsweise	19
3.4.3 Pharmakokinetik	20
3.4.4 Toxikologie	21
4. Ziele der Arbeit	23
5. Material und Methoden	24
5.1 Datenerfassung	24
5.2 Patientencharakteristik	24
5.3 Messgeräte	25
5.4 Studiendesign	28
5.5 Labor	30
5.6 Durchführung	30
5.7 Datenauswertung	31

6. Ergebnisse	32
6.1 Veränderungen der Knochendichte nach einer einjährigen Therapie mit Ibandronat	32
6.1.1 BMD-Messungen an der Lendenwirbelsäule L1 bis L4	32
6.1.2 BMD-Messungen am Schenkelhals	36
6.1.3 BMD-Messungen am Gesamtfemur	40
6.1.4 BMD-Messungen am ultradistalen Radius	44
6.2 Frakturhäufigkeit und Osteoporose	48
6.2.1 Frakturhäufigkeit und Osteoporose vor Transplantation und nach 12 Monaten	48
6.2.2 Frakturvorkommen	49
6.3 Labor	50
6.4 Einfluss des Alters und der Geschlechter auf die Knochendichte	51
7. Diskussion	52
7.1 Patienten	52
7.2 Messgeräte	55
7.3 Ibandronat ein hochpotentes Bisphosphonat	56
7.4 BMD-Messungen an der Lendenwirbelsäule	56
7.5 BMD-Messungen am Schenkelhals	59
7.6 BMD-Messungen am Gesamtfemur	60
7.7 BMD-Messungen am ultradistalen Radius	62
7.8. Labor	64
7.9 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Knochendichte	65
8. Schlussfolgerungen	67
9. Literatur- und Quellenverzeichnis	69
10. Anhang	80
11. Danksagung	82
12. Ehrenwörtliche Erklärung	83
13. Lebenslauf	84

1. Zusammenfassung

Mit der Entwicklung neuer Immunsuppressiva hat sich das Transplantatüberleben der Patienten im letzten Jahrzehnt deutlich verbessert. Das Überleben im ersten Jahr beträgt heute bei lebertransplantierten Patienten 70 %, im fünften postoperativen Jahr noch 59 %. Immer öfter treten nun die Langzeitnebenwirkungen der immunsuppressiven Therapien hervor und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten. Eine dieser häufigsten Nebenwirkungen ist die Osteoporose. Die Folgen der Osteoporose sind häufig Wirbelkörper-, Schenkelhals- und Radiusfrakturen. Diese Frakturen beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Patienten, sondern sie stellen auch eine außerordentlich hohe ökonomische Belastung für unser Gesundheitssystem dar. Ziele dieser Studie waren:

1. Optimierung der Diagnose, Therapie und Prävention der Osteoporose nach Lebertransplantation
2. die Wirkung des intravenös applizierten Bisphosphonates Ibandronat auf die Knochendichte verschiedener Regionen zu untersuchen,
3. der Gruppenvergleich, zwischen ibandronatbehandelter Gruppe und Kontrollgruppe mit Basistherapie (Kalzium 1000 mg/d, Vitamin D 1000 IE/d) in bezug auf die Knochendichte und Frakturinzidenz
4. der Vergleich der Messgeräte der DXA-Methode und dem p-QCT hinsichtlich der Frakturvorhersage.

Es handelt sich um eine klinische, prospektive, randomisierte Studie. Die Studie umfasst 60 lebertransplantierte Patienten. 26 Frauen und 34 Männer im Alter von 19 bis 70 Jahre (Median: 53,5). Diese Patienten sind im Zeitraum von Mai 1997 bis Juni 2004 in der Klinik für Allgemeine und Viszerale Chirurgie der FSU Jena behandelt worden. Per Randomisierung durch den Studienleiter wurden zwei Gruppen gebildet. Alle Patienten erhielten als erstmalige Behandlung eine Basistherapie bestehend aus 1000 mg Kalzium und 1000 IE Vitamin D oral. Gruppe 1 bekam zusätzlich zur Basismedikation vierteljährlich 2 mg Ibandronat (Bondronat®) i.v. über 12 Monate appliziert. Postoperativ folgte bei allen Patienten eine Quadruple-Immunsuppression unter Einschluss von Methylprednisolon und Cyclosporin A (Sandimmun®). Bei Abstoßungsreaktionen wurde auf Tacrolimus (Prograf®) umgestellt. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der Knochendichte in verschiedenen Regionen nach 24 Monaten. Die Knochendichte wurde mittels dualer

Röntgenabsorptiometrie (DXA 4500A Hologic) und einem peripheren-quantitativen Computertomographen (XCT 900 Stratec) bestimmt. Alle Patienten erhielten mindestens 4 Messungen an verschiedenen Regionen des Körpers (LWS L1-L4, Schenkelhals, Gesamtfemur und Radius). Messzeitpunkte waren vor Transplantation und jeweils nach 3, 6, 12 und 24 Monaten. Während der Verlaufskontrollen sind verschiedene Laborparameter bestimmt worden. In der Studie fanden wir heraus, dass sich der initiale Knochendichteverlust nach 3 Monaten, unabhängig von der osteologischen Therapie, nicht verhindern lässt. Beide Gruppen erfahren in allen Messregionen in den ersten 3 postoperativen Monaten hohe Verluste an Knochendichte. In den Regionen der LWS, des Schenkelhalses und des Gesamtfemurs zeichnet sich nach 6 Monaten Behandlungszeit eine Zunahme der Knochendichte der Ibandronatgruppe ab. Besonders deutlich wird der Unterschied nach 12 und 24 Monaten. Im Bereich der LWS und des Schenkelhalses wird in der Ibandronatgruppe nach 24 Monaten eine höhere Knochendichte als vor Transplantation erreicht. In der Region Femur gesamt wird in der Ibandronatgruppe nach 24 Monaten die Ausgangsknochendichte wieder erreicht. Die Kontrollgruppe zeigte im gleichen Zeitraum eine defizitäre Knochendichte. Wie in der internationalen Literatur angegeben, bestätigt unsere Studie die Ergebnisse zum Knochendichteverlust nach LTX. Besonders die ersten 3 Monate stellen eine besonders risikoreiche Zeit dar. Wirbelkörperfrakturen treten in dieser Zeit und nach 24 Monaten am häufigsten auf. Die Osteoporosehäufigkeit hat in der Ibandronatgruppe nach 12 Monaten im Vergleich zum Zustand vor Transplantation um ca. 65 % abgenommen, in der Kontrollgruppe um ca. 19 %. Während der Studie traten insgesamt 9 Frakturereignisse auf. Am häufigsten waren es Wirbelkörperfrakturen (n= 5). In der Ibandronatgruppe gab es ein Ereignis in der Kontrollgruppe waren es 4 Frakturereignisse der Wirbelkörper. Wie in den Studien mit anderen i.v. Bisphosphonaten verhindert Ibandronat nach der Transplantation den fortschreitenden Knochendichteverlust und vermindert so das Frakturrisiko. Die Lebensqualität der Patienten bleibt erhalten und die Kosten für Frakturbehandlung der Patienten werden eingespart. Das klinische Ziel der Optimierung der Diagnose, Therapie und Prävention der Osteoporose nach Lebertransplantation wurde erfüllt.

2. Einleitung

Knochenerkrankungen wurden bei den Menschen nicht erst in den letzten 100 Jahren gefunden. Es ist anzunehmen, dass die Menschen, seit sie dem Prozess des Alterns unterworfen sind, an Knochenerkrankungen wie der Osteoporose leiden. Die ältesten Zeugnisse reichen bis in das alte Ägypten zurück, wo man fast 4000 Jahre alte Skelettreste mit osteoporotischen Veränderungen und typischen osteoporose-assoziierten Frakturen fand (Ackerknecht und Murker 2002).

Der Osteoporosebegriff wurde 1885 von dem österreichischen Arzt Gustav Pommer geprägt. Er bildete aus dem lateinischen „os“ (Knochen) und „porus“ (Loch) das Wort Osteoporose und gab der Krankheit ihren Namen. Schon zehn Jahre früher, im Jahre 1875 erkannte Victor von Ebner, dass der Knochen einem ständigen Strukturwandel unterliegt. Heute, im 21. Jahrhundert, zählt die Osteoporose zu den zehn von der WHO sozialmedizinisch, anerkannten Krankheiten weltweit. Unter den metabolischen Knochenerkrankungen stellt die Osteoporose die häufigste Erkrankung dar.

Diese Erkrankung manifestiert sich überwiegend bei alten Menschen. In der Statistik der Europäischen Gemeinschaft gab es 1995 bei den über 65-Jährigen etwa 58 Millionen Ältere. Bis zum Jahre 2040 werden es ungefähr 108 Millionen ältere Menschen sein. In Deutschland sind zur Zeit etwa 6 bis 8 Millionen Menschen betroffen- die Tendenz ist im Zusammenhang mit der demographischen Entwicklung weiter stark ansteigend.

Die Osteoporose und ihre Folgen beeinflussen massiv die Lebensqualität der Betroffenen und verursachen in der Volkswirtschaft sehr hohe Kosten (Pietschmann und Peterlik 1999, Kenny und Prestwood 2000, Pfeifer et al. 2001).

Die folgenreichsten Komplikationen der Osteoporose sind die Frakturen, diese sind am häufigsten an der Wirbelsäule, am Schenkelhals und am distalen Radius, aber es können auch andere Regionen, wie die Rippen, das Becken oder der Humerus betroffen sein. Es wird erwartet, dass die Inzidenz der Schenkelhalsfrakturen in Deutschland von 109000 im Jahre 1995 auf ca. 270000 Frakturen im Jahre 2050 steigt, dies bedeutet ein Zuwachs von fast 150 % (World Health Organisation 2003). Für die Behandlung der Osteoporose sowie der Folgeerkrankungen wurden 1995 in Deutschland über 2,7 Milliarden DM ausgegeben, dies entspricht ca. 1,4 Milliarden Euro (Europäische Gemeinschaft 1999). In den Vereinigten Staaten wurden die direkten medizinischen Kosten der Behandlung von durch Osteoporose verursachten

Frakturen im Jahr 1995 auf 13,8 Milliarden USD (entspricht etwa 11,5 Milliarden Euro) geschätzt (Ray et al. 1997). Amerikanischen Schätzungen zufolge gab es 1995 etwa 1,55 Millionen durch Osteoporose verursachte Frakturen (Nationale Osteoporose-Stiftung 2003). Im Zuge der demographischen Entwicklung werden in den nächsten Jahren immer weiter ansteigende Kosten zu verzeichnen sein, die das Gesundheitssystem stark belasten werden.

Die Folgen der Osteoporose sind insbesondere für die Patienten dramatisch, einerseits die physischen Beeinträchtigungen (Cockerill et al. 2004), wie chronische Schmerzen, Knochendeformitäten, Verlust der Körpergröße und die Bewegungseinschränkung, und andererseits die psychischen Belastungen, die insbesondere für ältere Menschen große Probleme bedeuten. Hierzu zählen der Verlust der Selbstständigkeit, die Abhängigkeit von Dritten und die soziale Isolation der Osteoporoseerkrankten.

Im Alter weisen die Frakturen eine besonders hohe Morbidität auf, so beträgt die Gesamtmorbidität bei den Schenkelhalsfrakturen in Deutschland im hohen Alter bis zu 30 %. Welche Möglichkeiten ergeben sich aus diesen Erkenntnissen in bezug auf die Strategien zur Therapie der Osteoporoseerkrankung?

Ziel muss es sein, den betroffenen Patienten ein hohes Maß an Lebensqualität zu erhalten und die Folgeerkrankungen, insbesondere die Vielzahl der kostenintensiven Frakturen zu vermeiden um wieder effizient im Gesundheitssystem arbeiten zu können (National Osteoporosis Foundation 1996). Was muss dafür getan werden?

Oberstes Ziel sollte es sein, in der Prävention so früh wie möglich aktiv zu werden. Dazu gehört eine gesundheitliche Aufklärung der Bevölkerung, die mit Nachdruck vermittelt, welchen wichtigen Beitrag eine kalziumreiche Ernährung und regelmäßige sportliche Aktivität für ein stabiles Skelettsystem und zur bedeuten (Hunter und Sambrook 2000). Weiterhin sind eine leitlinienorientierte Diagnostik und Therapie der Osteoporose unerlässlich. Eine Grundlage effizienter Therapien ist eine vollständige Abklärung ätiologischer und pathophysiologischer Fragen.

3. Grundlagen

3.1 Lebertransplantation

Die erste erfolgreiche Lebertransplantation wurde 1967 von Dr. T. Starzl in Denver, USA durchgeführt. Schon 2 Jahre später, 1969, transplantierte Prof. Gütgemann (Bonn) die erste Leber in Deutschland. 1983 wurde die Lebertransplantation dank der guten Ergebnisse der Arbeitsgruppen um Prof. Starzl, Pittsburgh, Prof. Calne, Cambridge, Prof. Pichlmayr (Hannover) und Prof. Krom (Groningen) als vollwertige Therapie anerkannt.

1984 erfolgte die erste Split-Lebertransplantation durch Prof. Bismuth, Villejuif, Frankreich. Seit 1969 sind in Deutschland 10090 Lebertransplantationen durchgeführt worden. Ein großes Problem ist weiterhin der wachsende Organbedarf, welcher aktuell doppelt so hoch wie das Angebot ist (Abb. 1).

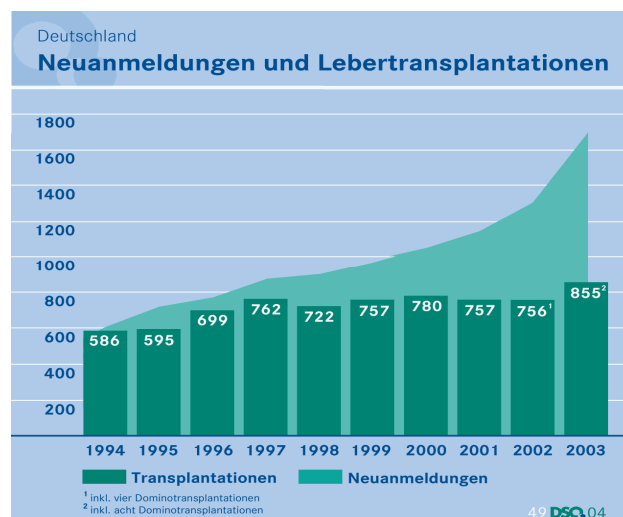


Abb. 1: Neuanmeldungen und Lebertransplantationen 1994-2003 (DSO 2004)

Indikationen zur LTX sind im Erwachsenenalter hauptsächlich: die nutritiv-toxische Leberzirrhose (22 %), Hepatitis C (19 %, Abb. 2) und die kryptogene Leberzirrhose (12 %). Im Kindesalter sind die häufigen Indikationen: die Gallengangsatresie (55 %), Stoffwechselerkrankungen (15 %), cholestatische Erkrankungen (10 %) und das fulminante Leberversagen (10 %) (Belle et al. 1992). Zu den Techniken der LTX zählen die klassische orthotope LTX, auxiliäre LTX und das Split-Liver-Verfahren in der Lebendspende. An Anastomosen der großen Gefäße findet man neben der

Vena-Cava-Anastomose, (v.r.) Arteria hepatica-, Vena portae- und die Ductus Choledochus-Anastomose (Abb. 3).

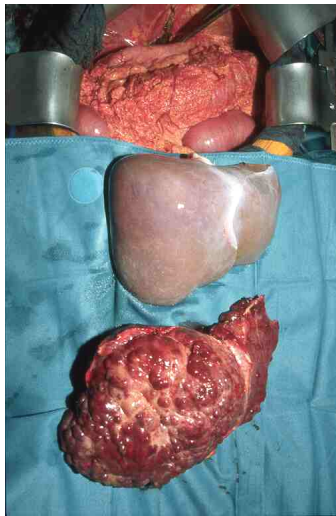


Abb. 2: Leberzirrhose bei Hepatitis C, Spenderleber (oben)

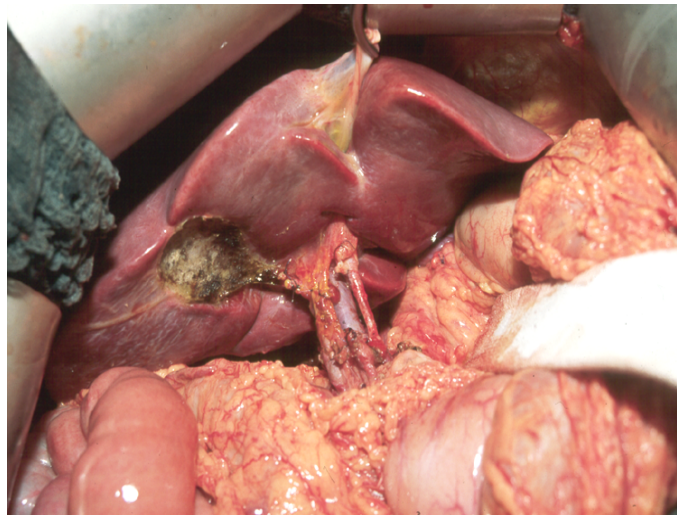


Abb. 3: OP-Situs nach erfolgreicher LTX

Zu den häufigsten Langzeitkomplikationen nach Lebertransplantation zählt die Osteoporose, welche mit einer erhöhten Frakturgefährdung der Patienten einhergeht. Die Frakturhäufigkeit der LTX-Patienten wird bis zu 42 % angegeben und stellt eine wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität nach erfolgreicher Organtransplantation dar. Potenziert und beschleunigt wird dieser Effekt durch eine oft vorbestehende Osteopenie bei nahezu allen chronischen Lebererkrankungen.

3.2 Knochengewebe

3.2.1 Aufbau

Makroskopisch betrachtet besteht der Röhrenknochen aus einer dichten Außenzone, die als Kortikalis oder Kompakta bezeichnet wird und einer inneren Zone, der Spongiosa. Dieser Aufbau, bestehend aus einer kortikalen Hülle und einem inneren dreidimensionalen trabekulären Netzwerk, ermöglicht bei minimalem Gewicht eine optimale mechanische Leistungsfähigkeit. Mikroskopisch wird zwischen dem Geflechtknochen des Embryos und dem späteren lamellären Knochen der

Erwachsenen unterschieden. Im Laufe der Entwicklung wird der Geflechtknochen in lamellären Knochen umgewandelt. Die Kortikalis ist vorwiegend durch Osteone oder Havers-Systeme strukturiert, diese bilden ihre grundlegenden Bausteine.

3.2.2 Zusammensetzung des Knochens

Der Knochen besteht aus Mineral, organischer Matrix, Zellen und Wasser in unterschiedlichen Anteilen. Das Mineral bildet ungefähr zwei Drittel des Knochentrockengewichtes. Es besteht aus Kristallen und Stäbchen, die zwischen den Kollagenfasern lokalisiert sind. Chemisch handelt es sich um Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Zusätzlich sind noch andere Bestandteile, z.B. Karbonat, Magnesium oder Ziträt, in das Kristallgitter eingebettet.

Die organische Matrix hat einen Anteil von etwa 35 % am Knochentrockengewicht. Sie besteht zu über 90 % aus Kollagen. Ihre dreidimensionale Struktur ist mit der eines Seils zu vergleichen. Dies verleiht dem Knochen seine Zugfestigkeit. Weitere nicht-kollagene Proteine, wie z.B. Osteocalcin, Osteonektin, Osteopontin und das Knochen-Sialoprotein, werden ausschließlich im Knochen synthetisiert und werden heute zum Teil als Parameter zur Bestimmung des Knochenumbaus herangezogen.

An Knochenzellen sind im wesentlichen die Osteoblasten und Osteoklasten von Bedeutung. Die Osteoblasten stammen von mesenchymalen Vorläuferzellen ab. Sie synthetisieren die Knochenmatrix. Dazu bilden sie an der Knochenoberfläche epithelähnliche Strukturen. Danach erfolgt die extrazelluläre Kalzifizierung der Knochenmatrix. Die Osteoblasten lassen sich von einer Vielzahl von Hormonen und Zytokinen in vitro beeinflussen. Ihre Rolle in vivo konnte bisher nicht ausreichend geklärt werden. Sind die Osteoblasten in einer ruhenden Phase werden sie endostale Belegzellen (Lining cells) genannt. Die Osteoklasten entstammen der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie bildenden Einheit (GM-KBE). Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen, die sich bevorzugt an der Oberfläche des Knochens befinden. Die Aufgabe der Osteoklasten ist die Knochenresorption. Die dabei von den Osteoklasten gebildeten Vertiefungen werden als Howship-Lakunen bezeichnet. Bei den Osteozyten handelt es sich um ehemalige Osteoblasten, welche die Matrixsynthese beendet haben und nun in den Knochen eingebettet sind. Sie wirken als mechanische Sensoren der Knochendeformierung.

3.2.3 Modeling und Remodeling

Die Struktur des Knochens unterliegt durch diese beiden Prozesse einer kontinuierlichen Veränderung. Beim Modeling wird neuer Knochen gebildet. Die Knochenbildung findet immer an einem anderen Ort statt, als die vorausgehende Resorption. Das Modeling ist ein Prozess, der im Kindesalter stattfindet. Zum einen ermöglicht es die Wachstumsprozesse, zum anderen gewährleistet es die strukturelle Anpassung an sich verändernde mechanische Belastungen. Bei dem Remodeling, dem wichtigsten Erneuerungsprozess im Erwachsenenalter finden diese Auf- und Abbauprozesse am gleichen Ort statt, so dass es zu keiner veränderten Knochengestalt kommt. Prinzipiell kommt es durch die Osteoklasten zur Lakunenbildung am Knochen. Die Resorption erfolgt einerseits über proteolytische Enzyme (Kathepsine, Kollagenasen) und andererseits über eine chemische Reaktion, bei der Wasserstoffionen gebildet werden, die das Knochenmineral auflösen. Im Anschluss daran sezernieren die Osteoblasten Osteoid, welches die Resorptionsstelle wieder auffüllt und später dem Prozess der Mineralisation unterliegt. Welche Faktoren den Auf- und Abbau des Knochens stimulieren bzw. inhibieren, ist in Tab. 1 zusammengefasst (Wiegand 2003).

Tab. 1: Regulation des Knochenumbaus

	<i>Stimulierende Wirkung</i>	<i>Inhibierende Wirkung</i>
Knochenanbau	Östrogene Parathormon Progesteron Calcitriol Insuline-like-growth-faktor Platelet-derived-growth-faktor Transforming growth factor- β Prostaglandin E2 Bone morphogenetic proteins Basic fibroblast growth factor	Interleukin-1 Tumornekrosefaktor- α Glukokortikoide
Knochen-resorption	Östrogendefizit Parathormon Thyroxin Calcitriol Interleukin-1 Interleukin-6 Interleukin-11 Glukokortikoide Tumornekrosefaktor- α Macrophage-Colony-stimulating factor ODF-RANK Interaktion	Östrogene Interferon- γ Calcitonin Transforming-growth-factor- β ODF-Osteoprotegerin Interaktion

Die Umbaurate liegt pro Jahr bei 2 bis 10 % der gesamten Skelettmasse. Zu einer Erhöhung der Umbaurate kommt es durch Parathormon, Thyroxin, Wachstumshormonen und 1,25-(OH)₂-Vitamin-D, wohingegen Calcitonin, Östrogen und Glukokortikoide den Umbau vermindern. Die Spongiosa ist mit etwa 80 % für den Hauptteil des Knochenumbaus verantwortlich.

Durch die Resorption der Osteoklasten wird das Remodeling eingeleitet, die entstandenen Howship-Lakunen werden daraufhin von den Osteoblasten wieder mit anorganischer Matrix aufgefüllt, die nachfolgend mineralisiert wird. Diese enge zeitliche Abfolge wird als „Coupling“ bezeichnet. Der Auf- und Abbau des Knochens befindet sich physiologisch im Gleichgewicht. Der Mechanismus dieser Gleichgewichtsreaktion ist zur Zeit Gegenstand intensiver Forschung.

Die Zellaktivität der Osteoblasten und Osteoklasten wird sowohl lokal als auch systemisch reguliert (Tab. 2).

Tab. 2: Modulatoren des Knochenumbaus

Zunahme	Knochenresorption	Abnahme
Parathormon PTHrP Calcitriol Thyroxin	1.systemisch	Calcitonin Östrogen
IL-1 IL-6 IL-11 FGFs Prostaglandine	2.lokal TNF α TNF β TGF β M-CSF	TNF- β IFN- γ IL-4 IL-13

FGFs Fibroblast growth factors
 IL Interleukin
 IFN- Interferon
 M-CSF Makrophagenkoloniestimulierender Faktoren
 PTHrP Parathyroid hormone related peptide
 TGF Transforming Growth Factor
 TNF Tumor nekrosis faktor

Die in den letzten Jahren entdeckten Proteine Osteoprotegerin und das Rezeptormolekül RANK scheinen eine wichtige Rolle in der Osteoklastengenese zu spielen (Bord et al. 2003, Siggelkow et al. 2003, Hofbauer und Schoppet 2004, Morabito et al. 2004, Sattler et al. 2004). Die ersten Hinweise auf Gen-Loci, die bei der Osteoporose eine Rolle spielen, sind erst kürzlich entdeckt worden (Yamada et al. 2003a, Yamada et al. 2003b). Der Mechanismus, über den sie ihre Funktion ausüben, und die Art und Weise ihrer Aktivierung wird zur Zeit intensiv erforscht.

3.3 Osteoporose

3.3.1 Definition

Wörtlich übersetzt heißt es „Poröser Knochen.“

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die charakterisiert ist durch den Verlust der Knochenfestigkeit, der Knochenstruktur und der Knochenfunktion. Dies äußert sich in einer veränderten Mikroarchitektur des Knochens, welche zu einer geringeren mechanischen Belastbarkeit und somit zu einer gesteigerten Frakturanfälligkeit führt (World Health Organisation 2003).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die Osteoporose über die Reduktion der Knochendichte. Danach liegt eine Osteoporose vor, wenn die Mineraldichte des Knochens eine Standardabweichung von 2,5 und mehr unter dem Mittelwert einer Referenzpopulation junger Frauen (sogenannter T-Wert) unterschreitet. Eine Osteopenie liegt vor, wenn die Knochendichtewerte unterhalb von -1 und oberhalb von $-2,5$ Standardabweichungen zu finden sind. Als Kriterium einer manifesten Osteoporose gilt nach der Definition der WHO das Vorliegen einer Fraktur nach einem Niedrigenergietrauma.

3.3.2 Einteilung

Die generalisierten Osteoporoseformen lassen sich in primäre und sekundäre Osteoporosen unterteilen. Die primären Formen werden heute vorwiegend nach ihrem Manifestationsalter differenziert. Man unterscheidet vier Hauptformen:

1. Idiopathische Osteoporose des Kindes- und Jugendalters
Hierzu zählen Osteoporoseerkrankungen, die bevorzugt zur Zeit der Pubertät akut entstehen. Sie ist weiterhin gekennzeichnet durch eine gute spontane Restitution zur Zeit des Wachstumsabschlusses.
2. Idiopathische Osteoporose des frühen Erwachsenenalters
Diese seltene Form betrifft Erwachsene im Alter von 20 bis 50 Jahren, Männer sind häufiger als Frauen davon betroffen. Bei betroffenen Frauen zählt hierzu als Sonderform z.B. die Schwangerschaftsosteoporose.
3. Postmenopausale Osteoporose (Typ I – Osteoporose)

Diese Osteoporoseform ist neben der senilen Osteoporose die häufigste. Betroffen sind Frauen im Alter von 50 bis 70 Jahren. Für 10 bis 15 Jahre nach der Menopause kommt es durch die verminderte Östrogensekretion zu einem starken Knochenabbau. Die Knochenbälkchen, die das Netz der Spongiosa bilden, sind am stärksten betroffen. Sie verschmälern sich und können spontan frakturieren. Am häufigsten treten Frakturen der Wirbelkörper auf, da hier der trabekuläre Knochen überwiegt.

4. Senile Osteoporose (Typ II – Osteoporose)

Diese Form der Osteoporose kommt bei den älteren Menschen, laut Definition, ab dem siebzigsten Lebensjahr vor. Es besteht ein Ungleichgewicht zwischen Knochenabbau und Knochenneubildung. Im Alter kommt es zu einer erniedrigten Knochenneubildung. Durch Störungen der Versorgung mit Calcium und Vitamin D resultiert oft ein milder sekundärer Hyperparathyroidismus. Der Knochenmasseverlust lässt sich am spongiösen und trabekulären Knochen beobachten. Deshalb sind bei dieser Osteoporoseform neben der Wirbelkörperfraktur auch alle anderen Knochenfrakturen möglich. Am häufigsten betroffen sind die Rippen, das proximale Femur und der Radius.

Bei den sekundären Osteoporoseformen ist die Pathogenese weitgehend bekannt. Die sekundären Osteoporoseformen sind zahlreich, und ihre Ursachen sind multikausal. Bisher bekannt sind:

- endokrinologisch verursachte Osteoporose
Hormonmangel: z.B. Sexualhormonmangel (Hypogonadismus)
Hormonüberschuß: Hyperkortisolismus, Hyperthyreose
- Osteoporose im Rahmen komplexer Osteopathien
intestinale Störungen: Malabsorption, Malassimilation, Maldigestion
- Osteopathie bei renaler Funktionseinschränkung
- Osteoporose bei neoplastischen Erkrankungen: z.B. myeloproliferative und lymphodysplastische sowie maligne Systemerkrankungen wie Plasmozytom und Mastozytose
- Osteoporose im Rahmen hereditärer Bindegewebserkrankungen: z.B. Osteogenesis imperfecta
- Osteoporose bei entzündlichen Erkrankungen: z.B. rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- medikamentös bedingte Osteoporose: Glukokortikoide, Schilddrüsen-

hormone, Heparin, Lithium, GnRH-Analoga, Laxantien

- Alimentär verursachte Osteoporose : durch zu geringe Kalziumaufnahme in der Nahrung, erhöhte Phosphataufnahme, z.B. Colagetränke
- Osteoporose nach Reduktion der statischen Kräfte am Knochen: z.B. Immobilisation, Paraplegie, Schwerelosigkeit
- Osteoporose bei Anorexia nervosa
- Osteoporose nach Organtransplantation

3.3.2.1 Osteoporose nach Organtransplantation

Von 1963 bis 2003 sind in Deutschland über 70000 Organtransplantationen durchgeführt worden. Die Anteile der verschiedenen Organe zeigt die Abb. 4 nach der Deutschen-Stiftung Organtransplantation 2004 (DSO).

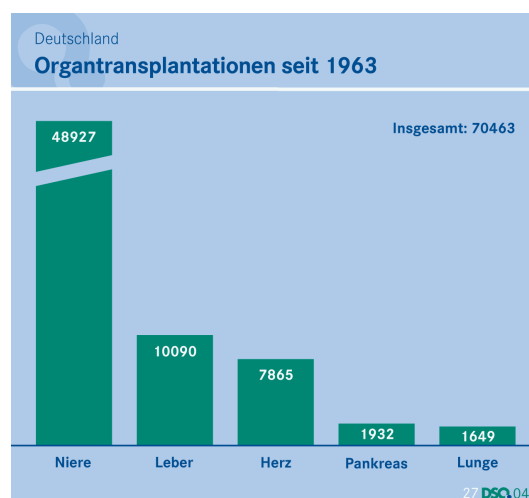


Abb. 4: Organtransplantationen seit 1963 (DSO 2004)

In den letzten zwei Jahrzehnten konnte durch die Einführung neuer Medikamente das Transplantatüberleben kontinuierlich verbessert werden. Als Folge dessen treten nun immer mehr die Probleme der Immunsuppression und ihrer Nebenwirkungen, wie z.B. die glukokortikoid-induzierte Osteoporose (GIOP), in den Vordergrund (Compston 2003). Potenziert wird dieser Effekt bei LTX-Patienten durch eine oftmals vorbestehende Osteopenie bei Lebererkrankungen (Carey et al. 2003, Suzuki et al. 2004). Eine Schlüsselfunktion nehmen dabei das Interleukin 6 und der Interleukin-6-Rezeptor ein. Patienten mit Lebererkrankungen scheinen eine veränderte Expression des IL-6-Rezeptors aufzuweisen und damit anfälliger für Osteoporose zu sein (Kallen

2002). Nach erfolgreicher Organtransplantation ist bei funktionierendem Transplantat immer wieder ein Verlust der Knochendichte und somit ein erhöhtes Frakturrisiko nachweisbar. Eine Abnahme der Knochendichte und ein damit verbundener Anstieg des Frakturrisikos wurde als Langzeitkomplikation nach fast allen Organtransplantationen nachgewiesen (Sambrook et al. 1994, Hommann et al. 2002, Bjoro et al. 2003). Die Frakturhäufigkeit wird bei vorausgegangener Steroidbehandlung mit bis zu 50 % angegeben (Dequeker 1999). Die Verminderung der Mineraleichte und eine darauffolgende mögliche Fraktur sind in ihrer Häufigkeit u.a. vom transplantierten Organ abhängig (Tab. 3).

Tab. 3: Frakturhäufigkeiten nach Organtransplantation (Negri et al. 1999)

Organ	Frakturhäufigkeit (%)
Niere	7 – 11
Lunge	25 – 29
Leber	17 – 42
Herz	18 – 50

Ein weiterer Faktor zur Erhaltung der Integrität des Knochens ist eine adäquate Belastung. Nach dem UTAH-Paradigma der skelettalen Physiologie dominieren mechanischen Faktoren die biologischen Mechanismen, welche die postnatalen Veränderungen im Knochen steuern (Frost 2000). Eine minimale effektive Belastung ist nötig, um Umformungsvorgänge am Knochen stattfinden zu lassen. Das Knochengewebe zeigt weder Anbau noch Resorption unterhalb einer bestimmten Schwelle mechanischen Reizung (Frost 1996), oberhalb dieses Schwellenbereiches wird die Umformung durch Größen- und Konfigurationsveränderungen beeinflusst. Der Knochen besitzt somit die Fähigkeit, sich strukturell an mechanische Belastungen anzupassen. Wird dieser mechanische Stimulus z.B. durch Lähmungen, Gipsverbände oder postoperative Immobilisation eingeschränkt, so kommt es sehr rasch zu einem massiven Knochenmasseverlust. Dieser kann so erheblich sein, dass die Kalziumhomöostase gestört wird. Als Folge resultieren eine Hyperkalzurie und eine Hyperkalzämie. Die Gefahr einer Fraktur ist erhöht.

3.3.3 Pathophysiologie

Das Ungleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau ist für die Osteoporose verantwortlich. Männer verlieren in ihrem Leben durchschnittlich 20 bis 30 % ihrer maximalen Knochenmasse. Bei den Frauen liegt der Verlust noch etwas höher und kann bis 40 % betragen. Der Substanzverlust betrifft sowohl die Spongiosa als auch die Kortikalis des Knochens. Der überwiegende Verlust betrifft die Spongiosa. Frauen verlieren etwa 50 % ihres spongiösen Knochens, der Verlust des kortikalen Knochens ist mit ca. 30 % etwas geringer. Die Trabekel der Spongiosa von postmenopausalen Frauen verschmälern sich und es kommt zur Lückenbildung. Der Knochen wird porös. Die Kortikalis kann ebenso betroffen sein und eine erhöhte Porosität aufweisen. Wesentlich ist, dass die chemische Zusammensetzung sowohl der Spongiosa als auch der Kortikalis unverändert bleibt. Es liegt kein primärer Mineralisationsdefekt vor. Der Knochenverlust verläuft nach zwei Mustern. Die physiologische Knochenabnahme besteht aus einem kontinuierlichen Verlust an Knochenmasse um etwa 0,5 bis 1 % pro Jahr. Sowohl Männer als auch Frauen sind davon betroffen. Das genaue Alter des beginnenden Knochenmasseverlustes ist noch umstritten. Doch es kann davon ausgegangen werden, dass nach dem Erreichen der „Peak bone mass“ - der maximalen Knochenmasse, die der Mensch am Ende seines zwanzigsten Lebensjahres aufgebaut hat, sich eine Plateauphase einstellt. Ab dem dreißigsten Lebensjahr beginnt die physiologische, geringfügige Abnahme der Knochenmasse des Knochens. Neben der Verminderung der Knochenmasse ist ebenfalls ein ungenügender Aufbau an Knochenmasse während der adoleszenten Phase für eine Osteoporose verantwortlich. Die Frauen bilden eine Gesamtknochenmasse, die unterhalb der des Mannes liegt, da bei den Frauen das äußere Knochenvolumen geringer ausgebildet ist. Die „Peak bone mass“ wird vorwiegend genetisch, aber auch über die Ernährung und die mechanische Belastung mitbestimmt. Eine Beteiligung eines Vitamin-D-Rezeptor-Gens wird diskutiert. Die Steuerung des Knochenumbaus auf zellulärer Ebene ist bisher nur unvollständig geklärt. Bekannt ist, dass bei Frauen in der Postmenopause der erhöhte Knochenumsatz und damit verbundener Knochenmasseverlust durch den Rückgang der Östrogensekretion bedingt ist (Watts 1999, Sayegh und Stubblefield 2002). Die verminderte Sekretion bewirkt eine erhöhte Produktion von IL-6 und TNF- α (Manolagas und Jilka 1995). Diese osteoklastenaktivierenden Botenstoffe sollen

die Anzahl aktivierter Knochenumbauereinheiten erhöhen. Weitere wichtige Zytokine, welche die Knochenresorption zumindest in vitro verstärken können, sind die Interleukine 1, 3, 6 und 11 (IL-1, IL-3, IL-6, IL-11), die Tumornekrosefaktoren α und β (TNF α , TNF β), der makrophagen-koloniestimulierende Faktor (M-CSF) (Fleisch et al. 1993), der granulozyten-makrophagen-koloniestimulierende Faktor (GM-CSF), der Stammzellfaktor (SCF) und Prostaglandine. Das Interferon γ (IFN γ), der Wachstumsfaktor TGF β , Interleukin 4 (IL-4) und das Interleukin 13 (IL-13) bewirken eine Abnahme der Knochenresorption. Einige dieser Zytokine werden von Zellen der osteoblastären Zellreihe erzeugt und sind möglicherweise an der Osteoblasten-Osteoklasten-Achse beteiligt.

3.3.4 Diagnostik

Die Diagnostik der Osteoporose stützt sich auf die ausführliche Anamnese, insbesondere mit Blick auf die Risikofaktoren, auf das klinische Bild, die Laborwerte und die radiologischen Untersuchungen. In besonderen Fällen kann auch eine Knochenbiopsie und histologische Beurteilung notwendig sein.

Am häufigsten klagen Patienten über akute oder chronische Rückenschmerzen. Oft kommen ein Verlust der Körpergröße um einige Zentimeter, ein Rundrücken, ein verringerter Rippen-Becken-Abstand und das „Tannenbaumphänomen“ hinzu, das durch schräg verlaufende Hautfalten am Rücken gekennzeichnet ist. Die radiologische Befundkonstellation beschreibt eine vermehrte Strahlentransparenz, eine reduzierte Trabekelzeichnung und verschiedene Wirbelkörperdeformitäten (Rahmen-, Fisch- und Keilwirbelbildungen). Die Osteodensitometrie mit der DXA-Methode stellt die am meisten verwendete Messmethode zur Knochendichtemessung dar. Weitere Methoden sind die quantitative Computertomographie (QCT) und die periphere quantitative Computertomographie (p-QCT). Die Beurteilung der Knochendichte eignet sich gut zur Beurteilung des Frakturrisikos, darf aber nie allein, sondern immer nur im Zusammenhang mit der Klinik und den laborchemischen Untersuchungen des Patienten gesehen werden. Durch die Bestimmung spezieller Marker ist es gelungen, die Aktivität des Knochenstoffwechsels zu beurteilen. Als Marker der Knochenformation ist die Bestimmung der Alkalischen Phosphatase und ihres Knochenisoenzyms, des Osteocalcins und des C-terminalen Propetids des Kollagen Typ I (PICP) im klinischen

Gebrauch. Über die Beurteilung der Knochenresorption kann die Bestimmung der Parameter C- bzw. N-terminales-Telopeptid des Kollagen Typ I, Pyridinolin und Desoxypyridinolin herangezogen werden (Schmolke 2001, Seibel et al. 2001, Christgau und Cloos 2003). Tab. 4 fasst einige Knochenumbauparameter zusammen.

Tab. 4: Knochenumsatzparameter

<i>Knochenresorption</i>	<i>Knochenneubildung</i>
Desoxypyridinolin Pyridinolin C/N-Telopeptide des Kollagen I	Osteocalcin Knochenisoenzym der alkalischen Phosphatase Propeptid des Kollagen I (PICP) Knochensialo- protein (BSP)

3.3.5 Therapie und Prophylaxe

Die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) vorgeschlagene Kalziumzufuhr von 1000 mg kombiniert mit adäquater körperlicher Betätigung, stellt eine Säule der Therapie dar. Die Aufnahme knochenschädigender Substanzen, wie Alkohol, Nikotin und Cola, sollte vermieden werden .

Zur medikamentösen Basistherapie zählt die Substitution von 500 bis 1000 mg Kalzium in Kombination mit 400 bis 1000 I.E. Vitamin-D₃. Für postmenopausale Frauen finden aktuell diese Arzneimittel Anwendung in der Osteoporosetherapie: Selektive-Östrogen-Rezeptor Modulatoren (SERMs) und Bisphosphonate (Fleisch 2003, SBU 2003). Bei der Therapie der Männer spielen Testosteron und Bisphosphonate eine wichtige Rolle und bieten gute Therapiemöglichkeiten. Neue Therapieoptionen bieten das Parathormon und das Strontiumranelat (Ammann et al.

2004). Zwei weitere sehr wichtige Säulen der Osteoporosebehandlung beider Geschlechter sind die physikalische Therapie und die suffiziente Schmerztherapie der Patienten.

3.4 Bisphosphonate

Die Geschichte der Bisphosphonate ist mehr als 40 Jahre alt. Die erste Veröffentlichung zu den Pyrophosphaten stammt aus dem Jahr 1962 (Fleisch und Bisaz 1962). Im Laufe der Jahre ist eine neue Gruppe osteotroper Medikamente entstanden, die sich zur Diagnostik und Therapie von verschiedenen Knochen- und Kalziumstoffwechselerkrankungen als geeignet herausgestellt hat. Innerhalb der Bisphosphonate unterscheidet man zwei Gruppen: 1. Generation: Non-Amino-Bisphosphonate, z.B. Etidronat und als 2. Generation: Amino-Bisphosphonate, z.B. Ibandronat, Alendronat, Risedronat (Milner et al. 2004). Durch die Entwicklung hochpotenter und intravenös applizierbarer Bisphosphonate ist heute ein breites Spektrum für die Anwendung dieser Substanzgruppe vorhanden.

Zur Standardtherapie zählen die Bisphosphonate bei folgenden Erkrankungen:

- tumorinduzierte Hyperkalzämie,
- Morbus Paget des Knochens,
- Osteoporose,
- Osteogenesis imperfecta,
- Knochenmetastasen,
- Transitorische Osteoporose und
- Multiples Myelom.

3.4.1 Chemie

Bei den Bisphosphonaten handelt es sich um Analoga des Pyrophosphats, die an Stelle des zentralen Sauerstoffatoms ein Kohlenstoffatom besitzen (Abb. 5).

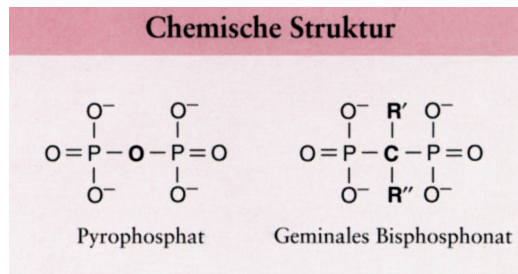


Abb. 5: Chemische Struktur der Bisphosphonate

Die P-C-P-Struktur ermöglicht zahlreiche Modifikationen. Es sind Änderungen der Seitenketten oder Veresterungen der Phosphatgruppen möglich, die zu einer Vielzahl verschieden synthetisierter Bisphosphonate führten. Diese unterscheiden sich hinsichtlich der biologischen Eigenschaften, der Aktivität, der Pharmakokinetik, Toxizität und der antiresorptiven Potenz. Die atomaren Bindungen sind hitzestabil und völlig resistent gegen enzymatische Spaltung. Jedoch besteht die Möglichkeit, sie mittels ultravioletten Lichts zu hydrolysieren. Besonders die starke Affinität zu Metallionen, die zur Bildung sowohl löslicher, als auch unlöslicher Komplexe führt, kann bei einer intravenösen Applikation größerer Mengen zu Problemen führen.

3.4.2 Wirkungsweise

Der Effekt liegt in der Hemmung der Bildung, der Verzögerung der Aggregation und der Verlangsamung der Auflösung von Kalziumphosphatkristallen begründet.

Die Hauptwirkung der Bisphosphonate geht von der Hemmung der Knochenresorption aus (Fleisch 1997). Hinsichtlich der Wirkungen unterscheiden sich die beiden Generationen der Bisphosphonate.

Der genaue Wirkungsmechanismus der Non-Amino-Bisphosphonate ist nicht bekannt. Doch konnten folgende Punkte bisher experimentell nachgewiesen werden (Rogers et al. 1996):

- Verminderte Auflösbarkeit der Knochensubstanz und Veränderungen des Mineralisationsprozesses durch Einbau der Bisphosphonate in die Hydroxylapatitkristalle und die Knochenmatrix
- Verminderte Rekrutierung und Fusionierung der Osteoklastenvorläufer (Einwirkung auf das Monozyten-Makrophagen-System)
- Hemmung der Osteoklastenaktivität durch Hemmung der Protonen-ATPase
- Minderung der Osteoklastenlebensdauer durch Induktion der Apoptose, wahrscheinlich mit Verlängerung der Osteoblastenlebensdauer, dadurch zeitliche Verschiebung im Ablauf des Knochenumbauzyklus
- Indirekte Wirkung über die Osteoblasten, die über die Synthese eines Inhibitors eine Abnahme der Osteoklastenrekrutierung induzieren
- Steigerung der osteoblastären Synthese von Kollagen Typ I

Zur Wirkungsweise der Aminobisphosphonate weiß man bisher, dass sie auf die Osteoklasten über Inhibition des Mevalonatstoffwechsels wirken. Der Mevalonatstoffwechsel wird durch eine spezifische Inhibition der Farnesylpyrophosphat-Synthase gehemmt. Dies führt zur Reduktion von Geranylgeranylpyrophosphat, welches zur Apoptose der Osteoklasten führt (Milner et al. 2004).

3.4.3 Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit oraler Bisphosphonate ist gering. Die Gründe könnten in ihrer geringen Lipophilie, den dadurch verminderten transzellulären Transport und in ihrer hohen negativen Ladung liegen, die den parazellulären Transport verhindert (Fleisch 1994). Die intestinale Resorption wird mit 1 bis 10 % angegeben. Sie ist dosisabhängig und steigt bei größeren Dosen überproportional an. Die Resorption ist noch weiter herabgesetzt, wenn das Medikament während der Mahlzeiten eingenommen wird, insbesondere in Gegenwart von Kalzium und Eisen. Begründet wird dieser Mechanismus mit der Umwandlung des Bisphosphonats in eine nicht-resorbierbare Form oder mit einer Minderung des Resorptionsvorgangs an sich.

Etwa 20 bis 80 % des resorbierten Pharmakons wird vom Knochen aufgenommen. Das restliche Bisphosphonat wird vorwiegend über den Harn ausgeschieden. Die Aufnahme der Stoffe ist insbesondere von der Spezies, dem Geschlecht, dem Alter und der eingesetzten Substanz abhängig. Bei einigen Substanzen kann es zu Ablagerungen in den Organen kommen, wobei hier am häufigsten die Leber und die Milz betroffen sind. Diese Ablagerungen scheinen mitverantwortlich für die Komplexbildung mit Metallen und der Aggregatbildung nach einer größeren Menge intravenös- verabreichten Bisphosphonates zu sein. Dies könnte auch eine Begründung für die Niereninsuffizienz sein, die als seltene Folgereaktion auftreten kann (Fleisch 1997).

Generell ist die Halbwertszeit der verschiedenen Pharmaka im Blut kurz und wird mit 0,5 bis 2 Stunden angegeben. Die Verweildauer im Skelett kann Jahre bis Jahrzehnte betragen, wobei es zu keiner Sättigung kommt. Wichtig hierbei ist der schnelle antiresorptive Effekt, welcher ein Maximum in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis erreicht.

3.4.4 Toxikologie

Im allgemeinen wird von einer geringen Toxizität ausgegangen. Teratogenitäts-, Mitogenitäts- und Karzinogenitätstest sind negativ ausgefallen. Bei subkutaner Applikation wurden lokale Nekrosen beobachtet. Die akute Toxizität bei extremer Überdosierung äußert sich im klinischen Bild der Hypokalzämie und Hypomagnesiämie. Bei Auftreten kann mit einer Substitution der beiden Substanzen reagiert werden. Innerhalb therapeutischer Dosen sind die Pharmaka stark knochenaffin, verlassen schnell das Blut und werden in den Knochen eingebaut. Nach der Applikation hoher Dosen kann es zu Ablagerungen in den Organen Hoden, Prostata, Nebenhoden, möglicherweise der Lunge aber insbesondere in der Niere kommen und hier bis zur Niereninsuffizienz tätig werden (Conte und Guarneri 2004). Weiterhin wurden auch nach parenteraler Gabe gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall beschrieben. Bei hohen systemischen Gaben können Entwicklungsstörungen des Schmelzes resultieren und von einigen Bisphosphonaten ist die Plazentagängigkeit bekannt, die zu Beeinträchtigungen des Fetus führen können. Die Toxizität schwankt innerhalb der

Bisphosphonate sehr stark. Für Ibandronat wird im Vergleich zu anderen Bisphosphonaten eine sehr schwache renale Toxizität und eine geringe Nebenwirkungsrate angegeben (Body et al. 2004, Mancini et al. 2004).

4. Ziele der Arbeit

Das Studienvorhaben umfasste diagnostische, therapeutische und präventive Maßnahmen bei Osteoporose nach Lebertransplantation.

Ziel war die Erarbeitung einer Grundlage zur Verbesserung des prä- und postoperativen Screenings und der Möglichkeiten zur kausalen Therapie. Außerdem sollten das Ausmaß, die Lokalisationen und die Zeitpunkte der Entwicklung der Osteoporose nach Organtransplantation für lebertransplantierte Patienten untersucht und quantifiziert werden.

Geprüft werden sollte insbesondere der Effekt des Einsatzes des Bisphosphonates Ibandronsäure auf die Knochendichte der Patienten. Hauptfragestellung war, ob es durch die Gabe der Ibandronsäure möglich ist, die Osteoporosehäufigkeit und das Frakturrisiko der transplantierten Patienten durch Stabilisierung der Knochendichte zu vermindern. Oder ist eine Substitution durch Kalzium und Vitamin D3 als alleinige Therapie bei lebertransplantierten Patienten ausreichend?

Weiterhin sollte herausgefunden werden, ob die Röntgenabsorptiometrie mit der DXA-Methode oder die Ergebnisse des p-QCT besser zur Erkennung des Frakturrisikos bei LTX-Patienten geeignet ist.

Zu Beginn der prospektiven, klinischen, randomisierten Studie im Jahre 1997 gab es wenig Erkenntnisse über die Osteoporose nach Organtransplantation, Empfehlungen zur Behandlung und Prävention gab es kaum. Studien zur Osteoporose nach Lebertransplantation waren unzureichend vorhanden. Erst im Laufe der Jahre kam es zu einer Vielzahl von Studien über die Behandlung mit Bisphosphonaten bei Osteoporose im allgemeinen Patientengut. Das Wissen über die Wirkungen eines hochpotenten Bisphosphonats auf die Knochendichte zu erhöhen, die Komplikationen der Osteoporose nach Lebertransplantation durch Therapie zu vermindern um die Lebensqualität betroffener Patienten zu erhalten, war und ist Ziel dieser Studie.

5. Material und Methoden

5.1 Datenerfassung

Es handelt sich um eine prospektive, klinische, randomisierte Studie. Ausgewertet wurden die Daten von Patienten, die sich in dem Zeitraum von Mai 1997 bis Juni 2004 in Behandlung und Nachsorge der Klinik für Allgemeine und Viszerale Chirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena befanden.

5.2 Patientencharakteristik

Die Untersuchung umfasst 60 Patienten, davon waren 26 Frauen und 34 Männer im Alter von 19 bis 70 Jahre (Median: 53,5 / Mittelwert: $51,5 \pm 12,98$). Gruppe 1 (Ibandronatgruppe) umfasst 28 Patienten, 16 Frauen und 12 Männer (Alter im Median: 55,5, MW: $51,0 \pm 14,81$ Jahre). Gruppe 2 (Kontrollgruppe) besteht aus 32 Patienten, davon sind 10 Frauen und 22 Männer (Alter im Median: 52,9, MW: $51,97 \pm 11,68$ Jahre).

Die Patienten sind aufgrund unterschiedlicher Grunderkrankungen mit einer orthotopen Lebertransplantation (OLT) behandelt worden (Tab. 5).

Bei dem überwiegenden Teil der Patienten kamen mehr als eine angegebene Grunderkrankung vor. Die hepatozellulären Karzinome traten zumeist als Folgeerkrankungen auf. Betroffen waren vor allem Patienten mit Leberzirrhose bei Hepatitis B oder C-Infektion aber auch mit nutritiv-toxischer Leberzirrhose. Ausschlusskriterium für die Studie war das Vorkommen eines primären Hyperparathyreoidismus, der durch die vierteljährliche Bestimmung des Parathormons im Rahmen der Evaluierung vor Transplantation ausgeschlossen werden konnte. Weitere Ausschlusskriterien waren eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 100 ml/min, Kreatinin > 120 μ mol/l), ein hepatorenales Syndrom, eine langjährige Steroideinnahme, eine Hormonersatztherapie, sowie andere Osteoporosebehandlungen und das Vorhandensein osteoporotischer Frakturen. Vorbestehende Wirbelkörperfrakturen sind durch Röntgenaufnahmen der LWS und BWS in zwei Ebenen ausgeschlossen worden.

Tab.5: Anzahl der Patienten und ihre Grunderkrankungen vor Transplantation

Art der Grunderkrankung	Anzahl der Patienten
	(n=60)
Nutritiv-toxische Leberzirrhose	17 (28 %)
Leberzirrhose nach Hepatitis C Infektion	9 (15 %)
Leberzirrhose nach Hepatitis B Infektion	2 (7 %)
Hepatozelluläre-Karzinome	8 (13 %)
Klatskin Tumore	5 (8 %)
Kryptogene Leberzirrhose	4 (7 %)
Leberzirrhose bei Autoimmunhepatitis	3 (5 %)
Primär biliäre Zirrhose	4 (7 %)
Primär sklerosierende Cholangitis	3 (5 %)
Hämochromatose	3 (5 %)
Leberzirrhose bei Alpha-1-Antitrypsinmangel	1 (2 %)
Budd-Chiari-Syndrom	1 (2 %)
Morbus Wilson	1 (2 %)
Caroli Syndrom	1 (2 %)

5.3 Messgeräte

Die Messungen der Knochendichte erfolgte durch Dual-Energy-Röntgenabsorptiometrie (DXA), mit dem Gerät Hologic QDR-4500A der Firma Hologic (Lincoln ST Waltham, USA) und mit dem Gerät XCT 900 der Firma Stratec Medizintechnik GmbH (Deutschland) nach der Methode des peripheren-quantitativen Computertomogramm (p-QCT) in der Klinik für Innere Medizin der Universität Jena. Die DXA-Methode ist die Standardmethode der WHO in der Diagnose der Osteoporose. Bei der DXA-Methode handelt es sich um ein Verfahren der Röntgenabsorptiometrie.

Beim DXA-Verfahren wird der Knochen flächig abgebildet und das Messergebnis als Gewichtswert pro Flächeneinheit (Gramm Hydroxylapatit pro Projektionsfläche) angegeben.

An der Lendenwirbelsäule L1 bis L4 wird zuerst jeder Wirbel gemessen und anschließend der Mittelwert von L1 bis L4 gebildet (Abb. 6).

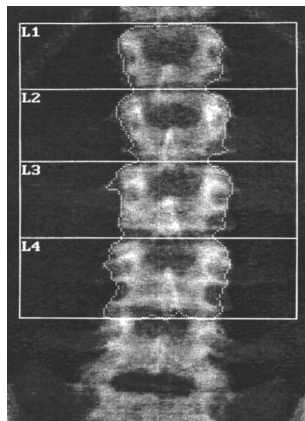


Abb. 6: Lendenwirbelsäule L1-L4



Abb. 7: Proximales Femur

Weitere Regionen, die mit dieser Methode gemessen werden, sind der Schenkelhals (Abb. 7) das gesamte, proximale Femur, der Trochanter, die Intertrochantäre Region und das Ward's Dreieck. In den gegenwärtigen Studien sind die Regionen der LWS, des Schenkelhals und des Femur gesamt von besonderer Bedeutung, deshalb haben wir uns in unserer Studie retrospektiv auf diese Bereiche festgelegt. Zu den Vorteilen des DXA-Verfahrens zählen: geringe Strahlenbelastung des Patienten, große Erfahrung mit dieser Methode in Therapiestudien, internationale Standardisierung und die Kalibrierung der Messgeräte anhand der Phantome. In der Darstellung der Studienergebnisse werden die in der aktuellen Literatur, am häufigsten genutzten Einheiten verwendet. Es werden die Messergebnisse als Mediane der Knochendichte (g/cm^2) und als T-Scores angegeben. Zusätzlich werden die medianen, prozentualen Veränderungen jeder Gruppe in bezug zum Knochendichtewert vor Transplantation benannt. Eine prozentualer Wert eines Messpunktes ergibt sich aus dem Verhältnis der Knochendichte (g/cm^2 oder T-Score) des Messpunktes bezogen auf die Knochendichte (g/cm^2 oder T-Score) der Erstmessung vor Transplantation (entspricht 100 %). Alle prozentualen Veränderungen beziehen sich somit auf die Erstmessung vor Transplantation. Da die

BMD-Messungen einer hohen Streuung unterliegen, wurde jeweils der Medianwert der Messungen verwendet.

Referenzdaten ermöglichen eine Einordnung der patientenspezifischen Knochendichte. Abb. 8 zeigt die Entwicklung der sogenannten „Peak bone mass“ der maximalen Knochendichte der LWS. Wobei die jeweiligen Ober- und Untergrenzen der Normalbevölkerung angegeben sind. Anhand der Daten ist eine Einordnung der Knochendichte der Patienten verglichen mit der Referenzbevölkerung möglich.

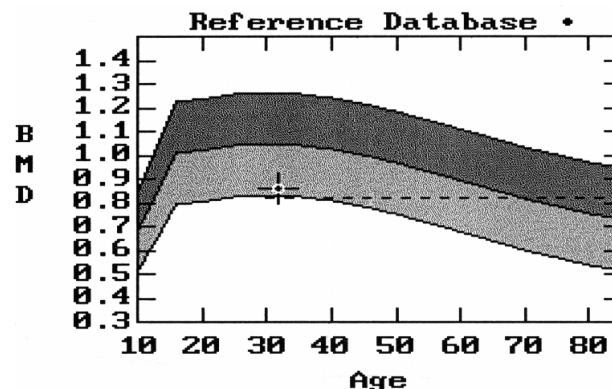


Abb. 8: Vergleich der Patientenknöchendichte mit den Referenzdaten der Normalbevölkerung, angegeben sind die Obergrenze (schwarz) und die Untergrenze (grau)

Der T-Score ist die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektivs junger Frauen im Alter von dreißig Jahren, zur Zeit der „peak bone mass“ (maximale Knochendichte).

Der Z-Score ist die Abweichung vom Mittelwert des Referenzkollektivs (alters- und geschlechtsgleicher Personen). In der Studie werden als Einheit einer Referenzgruppe die T-Scores genutzt.

Als zweites osteodensitometrisches Verfahren wurde die periphere-quantitative Computertomographie (p-QCT) am ultradistalen Radius verwendet. Hierbei wird ein definiertes Volumen gemessen und das Ergebnis in mg/cm^3 angegeben. Dieses Gerät erlaubt innerhalb einer geringen Strahlenbelastung des Patienten eine Unterscheidung zwischen spongiösen, und kompakten Knochen (Abb. 9). Durch eine separate Messung der Spongiosa kann indirekt die Kortikalisfläche ermittelt werden.

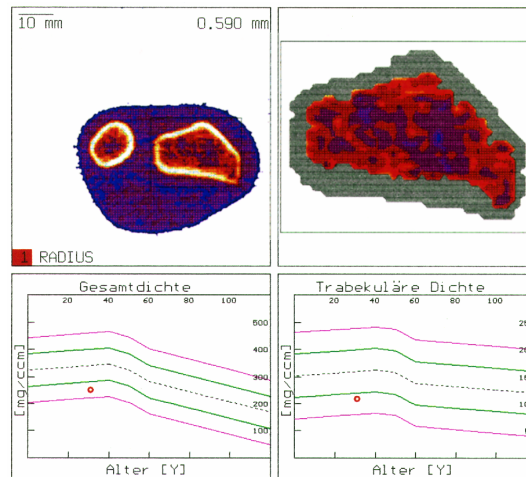


Abb. 9: Ultradistaler Radius im p-QCT

In der Studie sind die Knochendichtewerte des p-QCT (BMD-Werte) in mg/cm^3 , als T-Scores und die jeweiligen medianen, prozentualen Veränderungen der Knochendichtewerte in bezug zum Ausgangswert vor Transplantation angegeben.

5.4 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, klinische, randomisierte Patientenstudie. Die Randomisierung der Patienten erfolgte durch den Studienleiter. Zum Studienbeginn war es international noch kein Standard Patienten nach Transplantation hinsichtlich der Osteoporose zu behandeln. Die mit Gruppe 1 benannte Patientengruppe bekam neben der Basismedikation, bestehend aus Kalzium 1000 mg per os einmal täglich und Vitamin D₃ (Vigantoletten®) per os einmal täglich 1000 IE, noch ein Bisphosphonat Ibandronat (Bondronat®, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Deutschland) 2 mg, unmittelbar postoperativ und nach 3, 6 und 12 Monaten intravenös appliziert (Abb. 10).

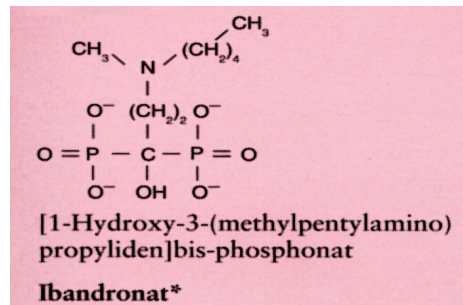


Abb. 10: Strukturformel Bondronat® (Ibandronat), Boehringer Mannheim

Die zur Kontrolle benannte Gruppe 2 erhielt nur die Basismedikation (1000 mg/d Kalzium, 1000 IE Vitamin D3). Als Standardimmunsuppression erhielten alle Patienten intraoperativ, in der anhepatischen Phase 500 mg Methylprednisolon (Urbason®) verabreicht, sowie 6 Stunden nach der Reperfusion jeweils 1 mg/kg Körpergewicht. Am Tag 1 postoperativ bekamen die Patienten 0,5 mg/kg Methylprednisolon und am Tag 11, 21, 31 kam es zur jeweiligen Dosisreduzierung um 0,1 mg/kg Körpergewicht. Die weitere immunsuppressive Therapie erfolgte mit Cyclosporin A (Sandimmun®) in einer differentiellen Tagesdosis, um einen Zielspiegel um 250 ng/ml zu erreichen. Bei seltenen Abstoßungsreaktionen wurde die Immunsuppression im Verlauf auf Tacrolimus (Prograf®) umgestellt, wobei ein Tagesspiegel von 12 bis 15 mg zu erreicht werden sollte. Zur Induktion der Immunsuppression wurden zusätzlich Mucophenolatmofetil (Cell Cept®) oder Azathioprin (Imurek®) und Daclizumab (Zenapax®) verabreicht. Keine wesentlichen Unterschiede gab es zwischen den Patienten hinsichtlich der postoperativen Immobilisierungszeiten.

Die anschließenden ambulanten Verlaufskontrollen zur Transplantatfunktion erfolgten im ersten Vierteljahr wöchentlich, danach im vier Wochen Rhythmus bis 6 Monate nach der Transplantation. Nach 6 Monaten stellten sich die Patienten alle 3 Monate in der Transplantationssprechstunde der Klinik für Allgemeine und Viszerale Chirurgie vor.

Zu den Verlaufskontrollen gehörten das Patientengespräch, die Kontrolle der Laborparameter und der aktuellen Medikation, insbesondere die Blutspiegelkontrolle der Immunsuppressiva und eine leberspezifische, sonografische Beurteilung hinsichtlich der Funktion und Durchblutung der Leber waren von Bedeutung.

5.5 Labor

Innerhalb der Verlaufskontrolle wurden von jedem Patienten die Laborparameter Osteocalcin und die knochenspezifische alkalische Phosphatase und ihre Isoenzyme, Kalzium, Vitamin D₃ und Parathormon im Institut für Klinische Chemie der Friedrich-Schiller Universität Jena bestimmt. Im Anschluss an eine postoperative Zeit von mindestens 24 Monaten sind retrospektiv der Knochenanbauparameter Ostase und die Knochenabbauparameter Pyridinolin und Desoxypyridinolin ermittelt worden. Alle Bestimmungen erfolgten entweder über eine Nüchternblutentnahme an den Patienten mittels Venenpunktionsröhrchen oder über die Abgabe von Morgenurin.

5.6 Durchführung

Nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten wurden diese durch den Studienleiter in zwei Gruppen randomisiert aufgeteilt. Parallel zu den Verlaufskontrollen in der Transplantationssprechstunde der Chirurgie haben die BMD-Messungen in der Klinik für Innere Medizin der Universität Jena stattgefunden. Jeder Patient sollte zu mindestens 4 unterschiedlichen Zeitpunkten eine BMD-Messung erhalten. Die erste Dichtemessung hat vor der Transplantation, die folgenden nach 3, 6, und 12 Monaten nach der Transplantation stattgefunden.

Die vierteljährliche intravenöse Gabe des Bisphosphonats erfolgte unmittelbar postoperativ auf der Intensivstation und anschließend für ein Jahr in der Transplantationssprechstunde im Rahmen der Verlaufskontrollen. Jede Injektion erfolgte nach der venösen Blutabnahme.

Die BMD-Messungen sind nach 12 Monaten jährlich fortgeführt worden, so dass erste Langzeitergebnisse nach 24 und mehr Monaten bei einigen Patienten vorliegen und in die Studie aufgenommen worden sind.

5.7 Datenauswertung

Mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS 11.5 für Windows wurden die Daten gesammelt und statistisch ausgewertet. Die Veränderungen der Knochendichte und der Laborparameter der beiden Gruppen sind mit dem Mann-Whitney-Test ($\alpha = 0,05$) geprüft. Dieser Test wurde verwendet um Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 nachzuweisen. Um die Multiplizität des Tests einzuhalten, wurde eine Alpha-Adjustierung nach dem Holm-Verfahren durchgeführt. Zum Testen der Verläufe innerhalb der Gruppen wurde der Wilcoxon-Test mit einem Konfidenzintervall von 0,05 verwendet. Dieser Test prüft die Veränderungen der Knochendichte innerhalb einer Gruppe. Der zu prüfende Messzeitpunkt wird immer mit der Messung vor Transplantation verglichen. Die Untersuchung der Einflussfaktoren Alter und Geschlecht der Patienten erfolgte zu verschiedenen Messzeitpunkten jeweils mit einer Varianzanalyse.

6. Ergebnisse

6.1 Veränderungen der Knochendichte der Messregionen nach einer einjährigen Therapie mit Ibandronat

6.1.1 BMD-Messungen an der Lendenwirbelsäule L1 bis L4

Zuerst dargestellt sind die Mediane der Absolutwerte (g/cm^2), sowie die prozentualen Veränderungen bezogen auf die Erstmessung vor Transplantation.

Gruppe 1:

Eine einjährige intravenöse Therapie mit dem Bisphosphonat Ibandronat führt im Bereich der Lendenwirbelsäule (L1 bis L4) zu einer Zunahme der Knochendichte in der mit Ibandronat behandelten Gruppe (Gruppe 1) nach 12 und 24 Monaten (Abb. 11). In den Messungen der BMD-Werte (g/cm^2) erfährt Gruppe 1 den höchsten Knochendichteverlust nach 3 Monaten (-4,9 %). Bis zum Zeitpunkt 6 Monate steigt die Knochendichte an. Nach 6 Monaten ist wiederholt ein Anstieg der Knochendichte dieser Gruppe nachzuweisen. Der Anstieg der Knochendichte ist im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten am höchsten (Abb. 11). Nach 24 Monaten ist eine höhere Knochendichte als vor Transplantation vorhanden (+6 %, Abb. 12).

Gruppe 2:

Die Kalzium und Vitamin D-behandelte Gruppe (Gruppe 2) zeigt vor Transplantation eine nahezu identische Knochendichte wie Gruppe 1 (Abb. 11). In den ersten 3 Monaten postoperativ ist der Knochendichteverlust, verglichen mit Gruppe 1 weniger stark ausgeprägt (-3,27 %). Die höchste Knochendichteabnahme erfolgt nach 6 Monaten (-5,7 %, Abb. 12). Bis zum Zeitpunkt 12 Monate erfolgt ein Zugewinn an Knochendichte. Von 12 Monaten bis 24 Monaten ist ein weiterführender Knochendichteverlust nachzuweisen. Bezogen auf den Zustand präoperativ, weist diese Gruppe nach 24 Monaten einen Knochendichteverlust von (-5,7 %) auf. Signifikante Veränderungen waren nicht nachweisbar.

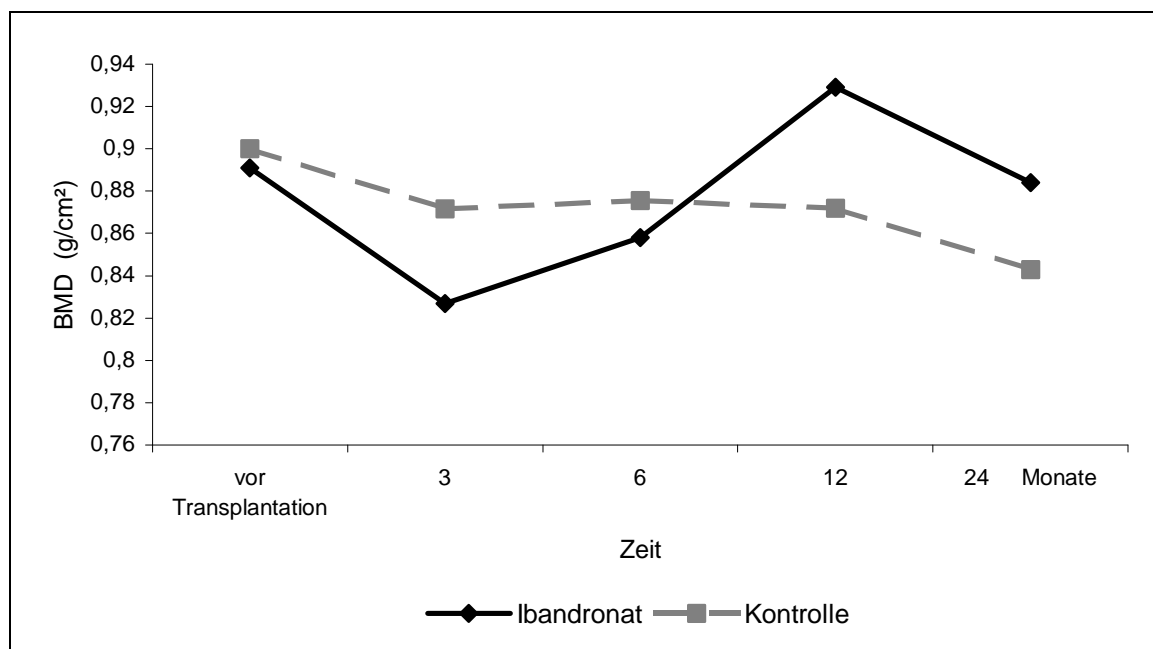


Abb. 11: Entwicklung der Medianwerte der Knochendichte in (g/cm²) an der Lendenwirbelsäule L1-L4 bei lebertransplantierten Patienten

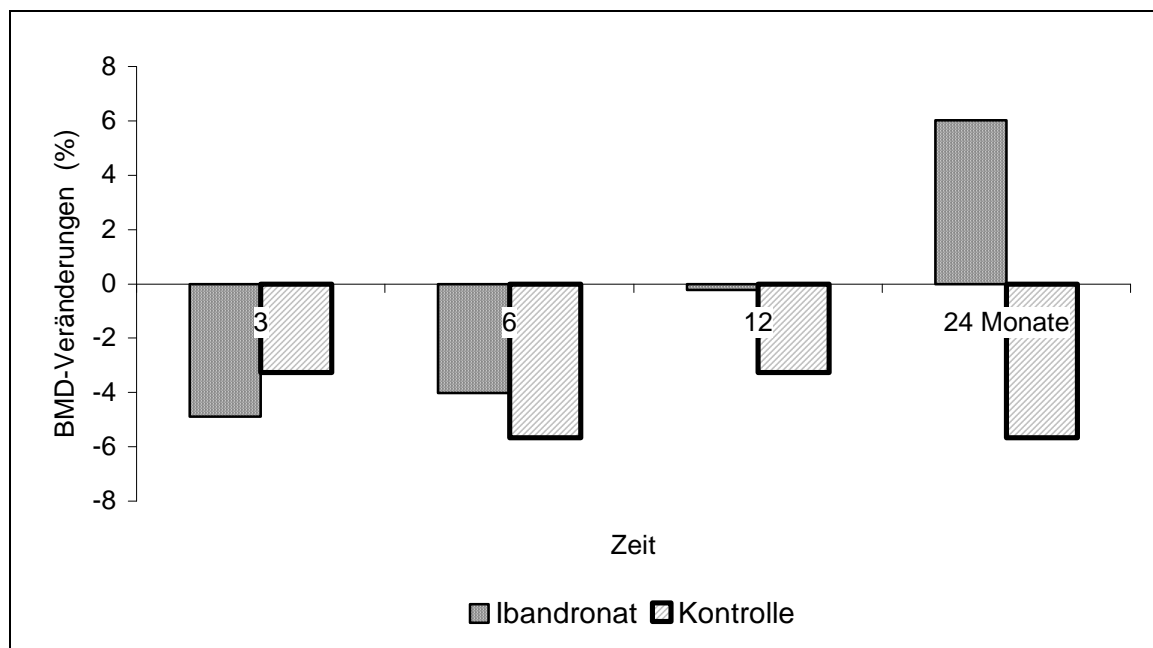


Abb. 12: Mediane prozentuale Veränderung der Knochendichte der LWS in Abhängigkeit vom Ausgangswert vor Transplantation

Nachfolgend sind die T-Scores der Lendenwirbelsäule L1 bis L4 und die prozentualen Veränderungen der T-Scores bezogen auf den Ausgangswert vor Transplantation vorgestellt.

Gruppe 1:

In den T-Scores verliert Gruppe 1 nach 3 und 6 Monaten stark an Knochendichte (-20,2 %, Abb. 13 und 14). Die Knochendichteabnahme ist höher als in Gruppe 2. Signifikanz wird nicht erreicht. Nach 6 bis 12 Monaten kommt es zum Zugewinn. Die Knochendichteverluste sind stark rückläufig.

Nach 24 Monaten ist in Gruppe 1 ein Zugewinn an Knochendichte zu verzeichnen. Die Knochendichte ist höher als die Ausgangsknochendichte vor Transplantation (+19,8 %).

Gruppe 2:

In Gruppe 2 erfolgt der höchste Knochendichteverlust nach 3 Monaten (-11,1 %).

Ab diesem Zeitpunkt kommt es kurzzeitig zum Zugewinn. Nach 6 Monaten setzt sich die Knochendichteabnahme weiter fort, bis nach 12 Monaten ein Defizit größer als in Gruppe 1 nachweisbar ist (-10,8 %).

Bis zum Messpunkt 24 Monate bessert sich das Knochendichtedefizit geringfügig (Abb. 14). Nach 24 Monaten Beobachtungszeit weist Gruppe 2 eine Knochendichteabnahme von (-9,36 %) verglichen mit dem Zustand vor Transplantation auf.

Es sind keine signifikanten Veränderungen nachweisbar.

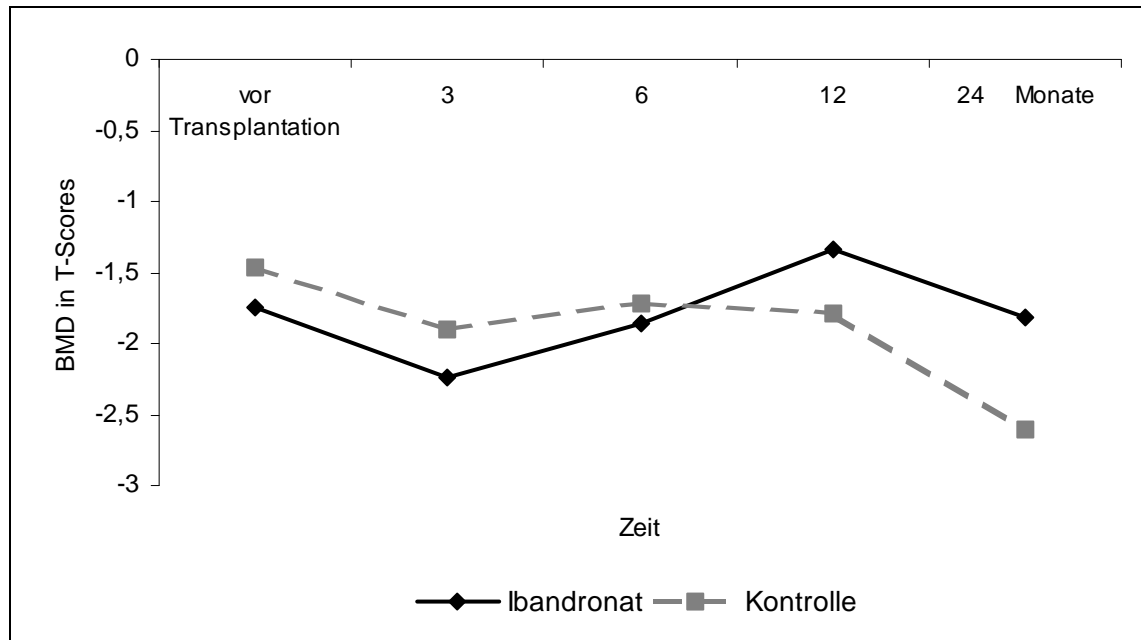


Abb. 13: Entwicklung der Mediane der Knochendichte in T-Scores an der Lendenwirbelsäule L1 bis L4

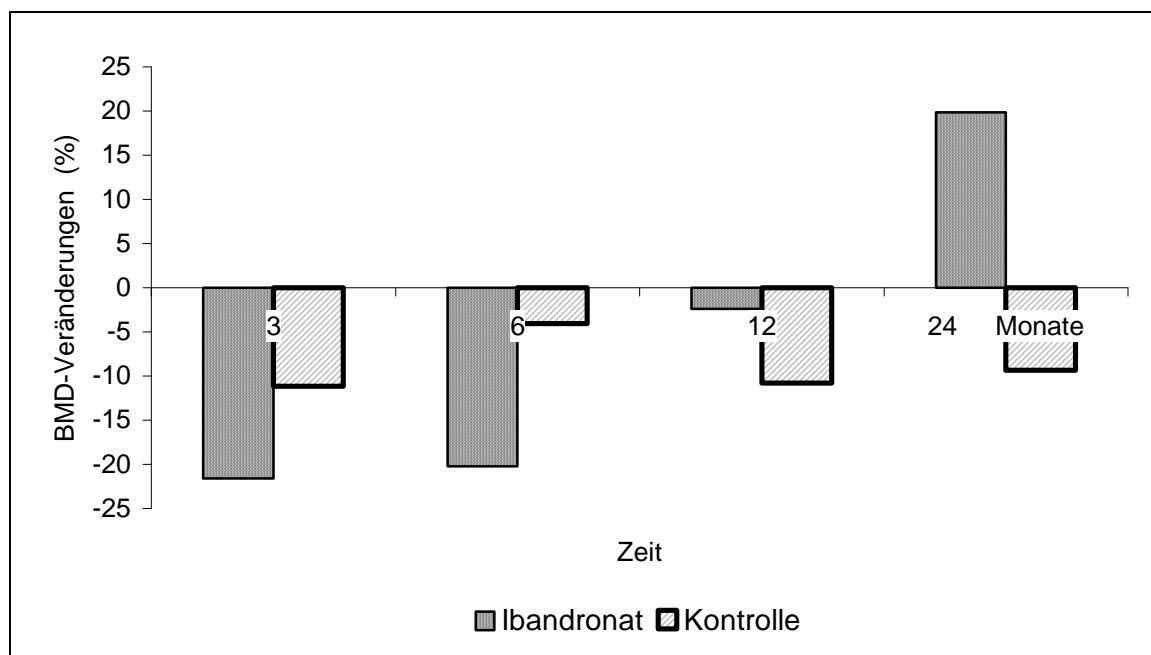


Abb. 14: Mediane prozentuale Veränderung der T-Scores der Knochendichte der LWS in Abhängigkeit vom Ausgangswert vor Transplantation

6.1.2 BMD-Messungen am Schenkelhals

Zu Beginn sind die Absolutwerte (g/cm²) der Knochendichte und die jeweiligen prozentualen Veränderungen in bezug zur Erstmessung vor Transplantation vorgestellt.

Gruppe 1:

Die ibandronatbehandelte Gruppe unterscheidet sich von Gruppe 2 im Bereich des Schenkelhalses durch eine geringere Knochendichte vor Transplantation (Abb. 15).

Gruppe 1 verliert initial nach 3 Monaten höher an Knochendichte als Gruppe 2 (-6,3 % vs. -4,03 %, Abb. 16). Im weiteren Verlauf nimmt der Verlust nach 6 (-3,02 %) und 12 Monaten (-2,2 %) kontinuierlich ab. Am Punkt 12 Monate weist Gruppe 1 immer noch eine defizitäre Knochendichte im Vergleich zum Messpunkt vor Transplantation, der Verlust der Gruppe 1 ist jedoch geringer als bei Gruppe 2 (Abb. 16). Nach 24 Monaten kann Gruppe 1 einen Knochendichtezuwachs verzeichnen. Die Knochendichte nach 24 Monaten ist höher als die Ausgangsknochendichte vor Transplantation (+0,6 %, Abb. 16).

Gruppe 2:

Die mit Kalzium und Vitamin D-behandelte Gruppe zeigt ein anhaltendes Knochendichtedefizit nach 3, 6, 12 und 24 Monaten. Den höchsten Knochendichteverlust zeigt diese Gruppe nach dem Zeitpunkt 6 Monate (Abb. 16). Vom Messzeitpunkt 12 bis 24 Monate erfolgt ein weitergehender Knochendichteverlust (Abb. 15 und 16). Nach 24 Monaten zeigt Gruppe 2 eine deutlich reduzierte Knochendichte in bezug zum Ausgangswert vor Transplantation. Innerhalb der jeweiligen Gruppe sind die Verluste nach 3 und 6 Monaten und der Verlust nach 12 Monaten in Gruppe 2 signifikant ($p < 0,02$; Wilcoxon-Test).

In den Gruppenvergleichen kam es zu keinen signifikanten Veränderungen (Mann-Whitney-Test).

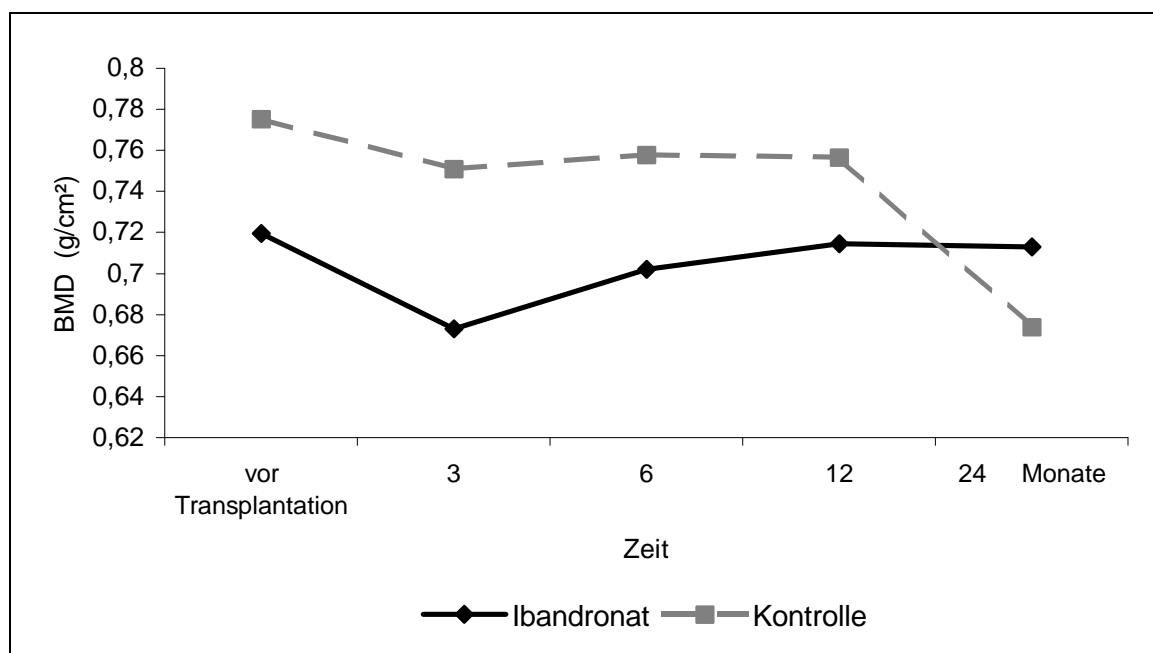


Abb. 15 Entwicklung der Mediane der Knochendichte in (g/cm²) am Schenkelhals

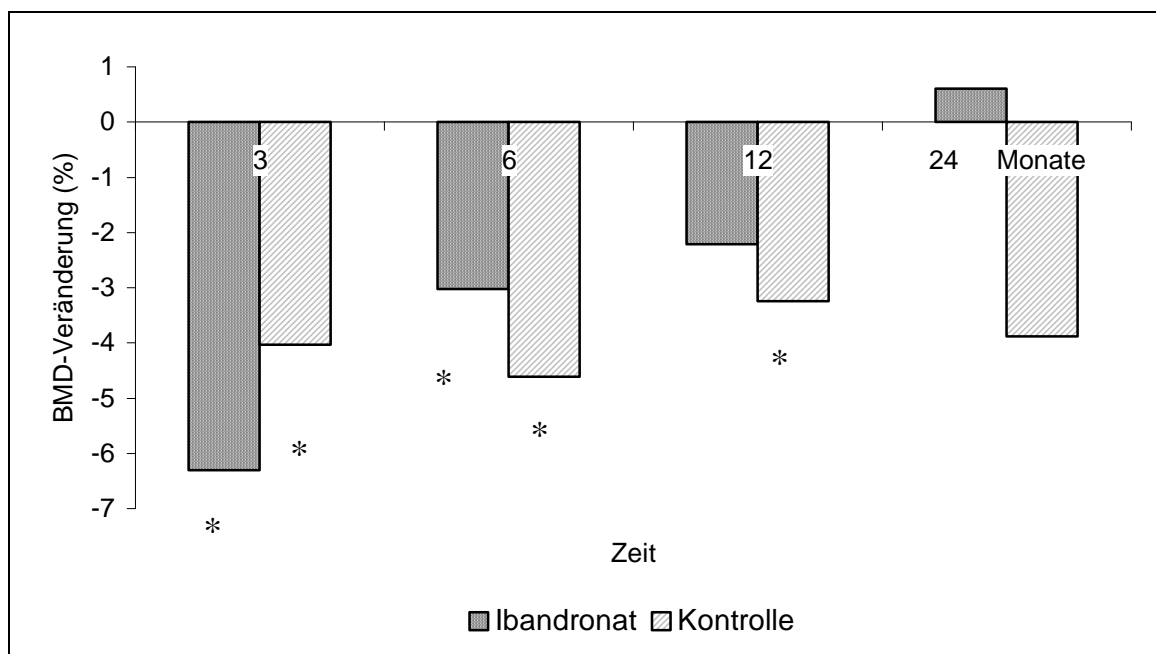


Abb. 16: Mediane prozentuale Veränderung der Knochendichte am Schenkelhals in Abhängigkeit vom Ausgangswert vor Transplantation; * signifikanter Verlust der Knochendichte innerhalb der Gruppe

Nachfolgend werden die BMD-Messungen in T-Scores und die jeweiligen prozentualen Veränderungen bezogen auf die T-Scores vor Transplantation gezeigt.

Gruppe 1:

Gruppe 1 unterscheidet sich von Gruppe 2 vor Transplantation durch eine geringere Knochendichte in T-Scores um -0,5 SD (Abb. 17).

Es folgt eine Verminderung der Knochendichte nach 3 Monaten (-17,21 %, Abb. 18).

Gruppe 1 nimmt anschließend kontinuierlich an Knochendichte zu. Der Anstieg der Knochendichte von der 6- zur 12 Monatsmessung ist gering. Nach 24 Monaten ist eine erhöhte Knochendichte, größer als die Ausgangsdichte vor Transplantation erreicht (+0,64 %, Abb. 18).

Gruppe 2:

Gruppe 2 zeigt ebenso wie Gruppe 1 einen postoperativen Dichteverlust nach 3 Monaten (-18,41 %). Wie in Gruppe 1 bessert sich der Knochendichteverlust geringfügig bis zum 6 Monat. Zum Zeitpunkt der 12 Monatsmessung weist Gruppe 2 einen erneuten Verlust auf (Abb. 18). Bis zur Messung nach 24 Monaten steigt die Knochendichte an. Im bezug zur Ausgangsdichte vor Transplantation bleibt ein Knochendichtedefizit für Gruppe 2 (-5,7 %, Abb. 18).

Zu allen Messzeitpunkten ist der Verlust der Gruppe 2 größer als in Gruppe 1.

Innerhalb der Gruppe 1 sind die Knochendichtevermindierungen nicht signifikant (Mann-Whitney-Test). Innerhalb der Gruppe 2 sind die Veränderungen nach 3, 6 und 12 Monaten signifikant ($p < 0,004$; Wilcoxon-test). Am Messzeitpunkt 24 Monate wurde weder innerhalb der Gruppen, noch im Gruppenvergleich Signifikanz erreicht.

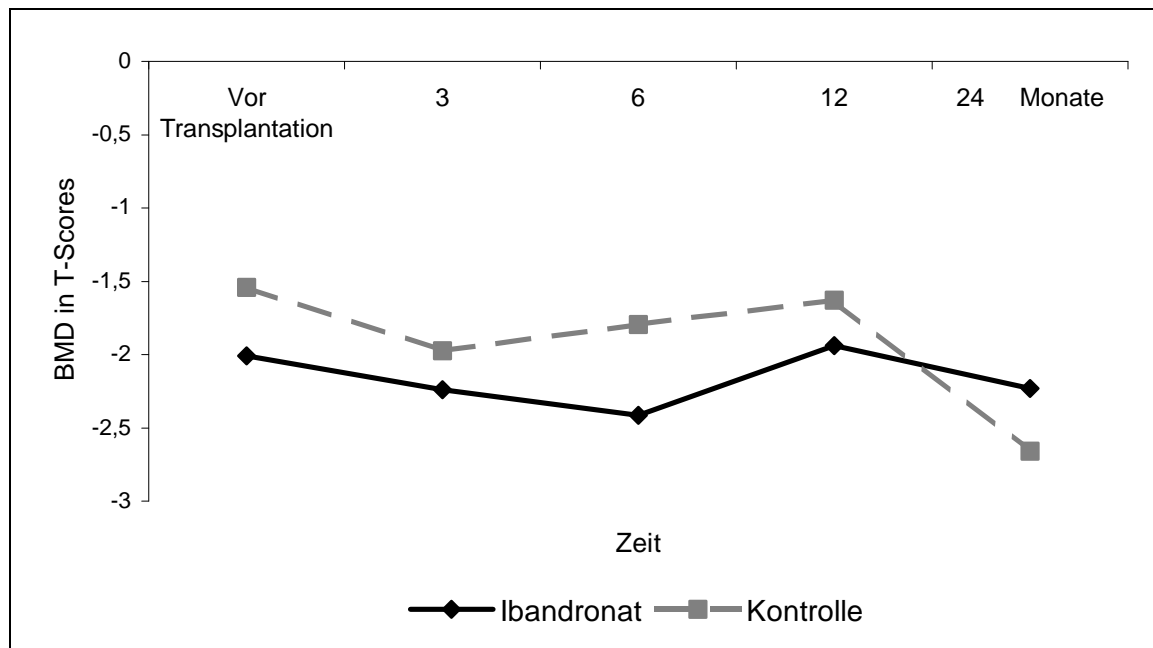


Abb. 17: Entwicklung der Medianwerte der Knochendichte in T-Scores am Schenkelhals

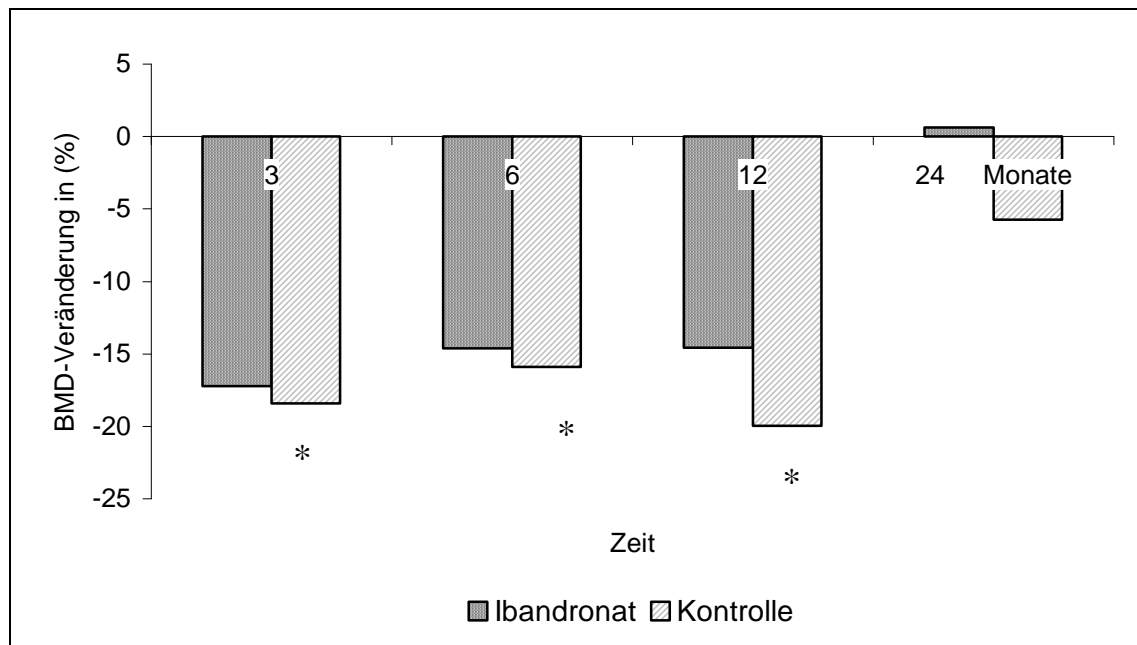


Abb. 18: Mediane prozentuale Veränderungen der T-Scores der Knochendichte am Schenkelhals in Abhängigkeit vom Ausgangswert vor Transplantation;
*signifikanter Verlust an Knochendichte innerhalb der Gruppe

6.1.3 BMD-Messungen am Gesamtfemur

Zu Beginn werden die Ergebnisse der BMD-Messungen als Absolutwerte (g/cm^2) gezeigt. Im Anschluss folgt die Darstellung der prozentualen Veränderungen bezogen auf die Ausgangsknochendichte vor Transplantation.

Beide Gruppen zeigen zum ersten Messzeitpunkt vor Transplantation unterschiedliche Knochendichten ($0,81 \text{ g}/\text{cm}^2$ vs. $0,91 \text{ g}/\text{cm}^2$, Abb. 19).

Gruppe 1:

Gruppe 1 hatte eine initial schlechtere Dichte in der Darstellungsform (g/cm^2 , Abb. 19). Nach 3 und 6 Monaten erfährt diese Gruppe, in ihrem Gruppenverlauf, einen signifikanten Dichteverlust ($p < 0,01$ Wilcoxontest) verglichen mit dem Zustand vor Transplantation (siehe Abb. 20). Das Knochendichtedefizit nach 3 und 6 Monaten ist höher als in Gruppe 2.

In Gruppe 1 nimmt die Knochendichte ab dem 6 Monat bis einschließlich 24 Monat kontinuierlich zu. Am Punkt 12 Monate zeigt diese Gruppe einen verminderten Knochendichteverlust verglichen mit Gruppe 2. In der Darstellung der prozentualen Veränderung hat Gruppe 1 das Ausgangsniveau vor Transplantation nach 24 Monaten wieder erreicht ($\pm 0 \%$, Abb. 20).

Gruppe 2:

Gruppe 2 verfügt vor Transplantation über eine geringfügig höhere Knochendichte als die ibandronatbehandelte Gruppe (Abb. 19). Nach 3, 6 und 12 Monaten ist ein signifikanter Verlust der Knochendichte innerhalb dieser Gruppe ($p < 0,01$ Wilcoxontest) nachweisbar (Abb. 20). Die Knochendichteminderung ist nach 3 und 6 Monaten geringer als in Gruppe 1. Die Gruppe 2 präsentiert nach 12 Monaten einen höheren Dichteverlust im Gruppenvergleich. Nach 24 Monaten weist Gruppe 2 eine verminderte Knochendichte in bezug zur Erstmessung vor Transplantation auf. ($-0,92 \%$).

Beide Gruppen weisen signifikante Verluste an den Messpunkten 3 und 6 Monate auf. Gruppe 2 zeigt zusätzlich einen signifikanten Knochendichteverlust nach 12 Monaten (Wilcoxon-Test).

Es lässt sich keine Signifikanz für den Messzeitpunkt 24 Monate nachweisen. In den Gruppenvergleichen werden ebenfalls keine signifikanten Veränderungen erreicht (Mann-Whitney-Test).

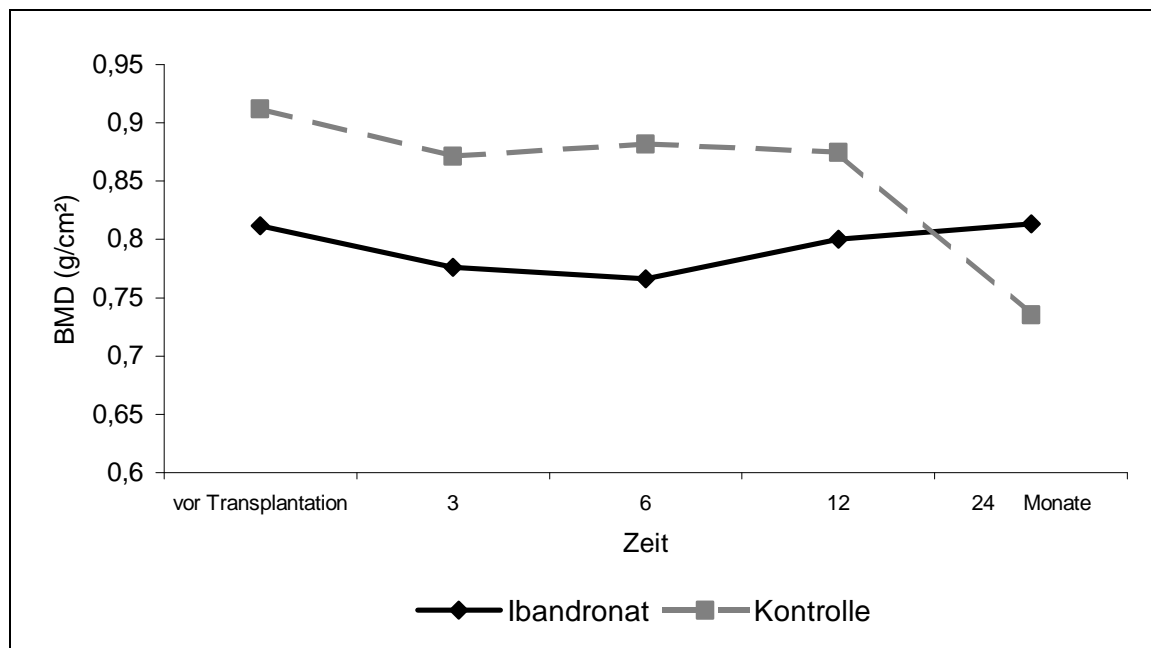


Abb. 19: Entwicklung der Medianwerte der Knochendichte am Gesamtfemur

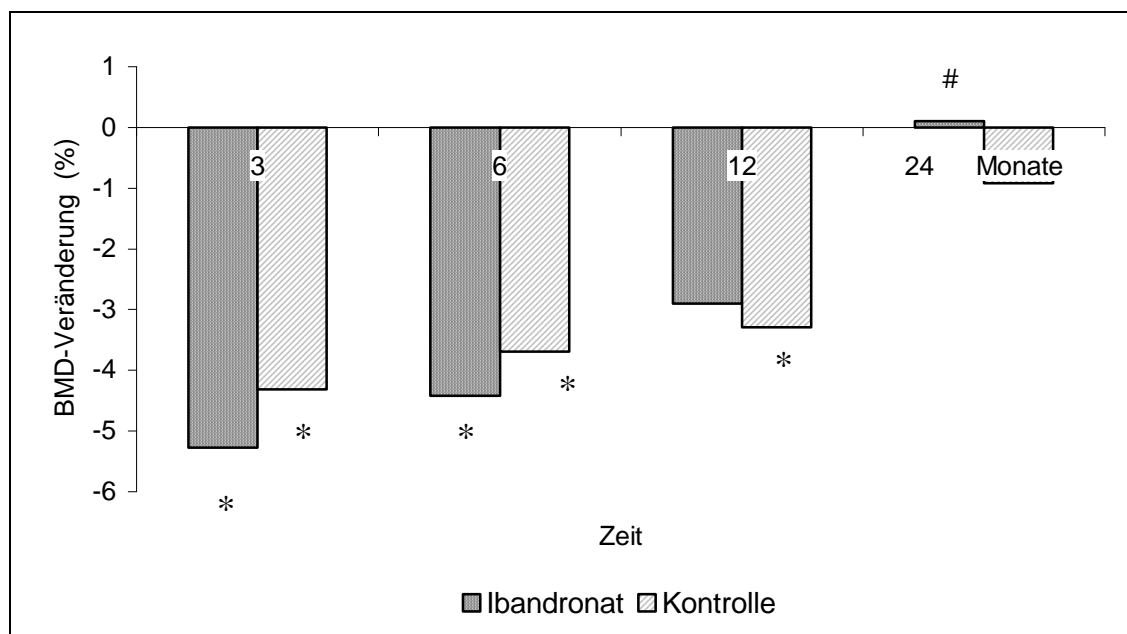


Abb. 20: Mediane prozentuale Veränderung der Knochendichte am Gesamtfemur in Abhängigkeit vom Ausgangswert vor Transplantation; * signifikanter Verlust an Knochendichte innerhalb der Gruppe, # prozentuale Veränderung ± 0 %

Nachfolgend werden die Ergebnisse der BMD-Messungen als T-Scores am Gesamtfemur vorgestellt. Anschließend erfolgt die Darstellung der prozentualen Veränderungen der T-Scores bezogen auf die Erstmessung vor Transplantation.

Gruppe 1:

Gruppe 1 weist zum Messzeitpunkt vor Transplantation eine verminderte Knochendichte von 0,5 SD im Vergleich zu Gruppe 2 auf (-1,58 T-Score vs. -0,935 T-Score, Abb. 21). Nach 3 und 6 Monaten zeigt diese Gruppe signifikante Knochendichteverluste (3 Monate: -28,5 % $p < 0,003$; 6 Monate: -27,8 %, $p < 0,003$ Wilcoxon-Test, Abb. 22). Im Zeitraum 6 bis 12 Monate steigt die Knochendichte an und vermindert den Verlust von (-27,8 %) auf (-9,6 %) nach 12 Monaten. Von 12 bis 24 Monate nimmt die Dichte weiterhin zu und erreicht nach 24 Monaten wieder den Ausgangswert vor Transplantation (± 0 %, Abb. 22). Diese Veränderungen sind im Gruppenvergleich nicht signifikant.

Gruppe 2:

Diese Gruppe weist vor Transplantation am Gesamtfemur eine um 0,5 SD höhere Knochendichte als die Ibandronatgruppe auf (Abb. 21). Für Gruppe 2 besteht innerhalb ihrer Gruppe nach 3, 6 und 12 Monaten ein signifikanter Verlust (3 Monate: -20,8 %, $p < 0,001$; 6 Monate: -24,2 %, $p < 0,001$; -17,8 %, $p < 0,02$ Wilcoxon-Test). Die Knochendichte nimmt vom Zeitpunkt 12 bis 24 Monate zu. Gruppe 2 weist zu diesem Zeitpunkt eine defizitäre Knochendichte (-10,4 %) in bezug zur Ausgangsknochendichte vor Transplantation auf (Abb. 22). Signifikanz wird innerhalb der Gruppe nicht erreicht. Im Gruppenvergleich lassen sich in der Region Gesamtfemur keine signifikanten Veränderungen nachweisen (Mann-Whitney-Test).

Beide Gruppen zeigen signifikante Knochendichteabnahmen, bezogen auf die jeweilige Erstmessung in der Gruppe, nach 3 und 6 Monaten, in Gruppe 2 zusätzlich nach 12 Monaten. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 wurden nicht erreicht.

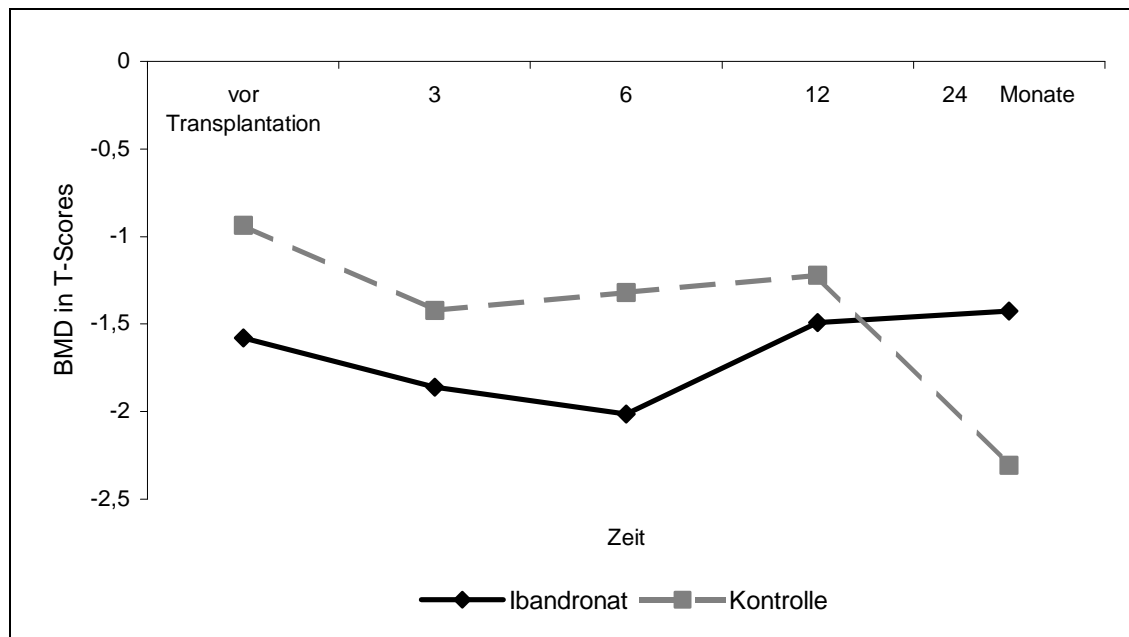


Abb. 21: Entwicklung der Medianwerte der Knochendichte in T-Scores am Gesamtfemur

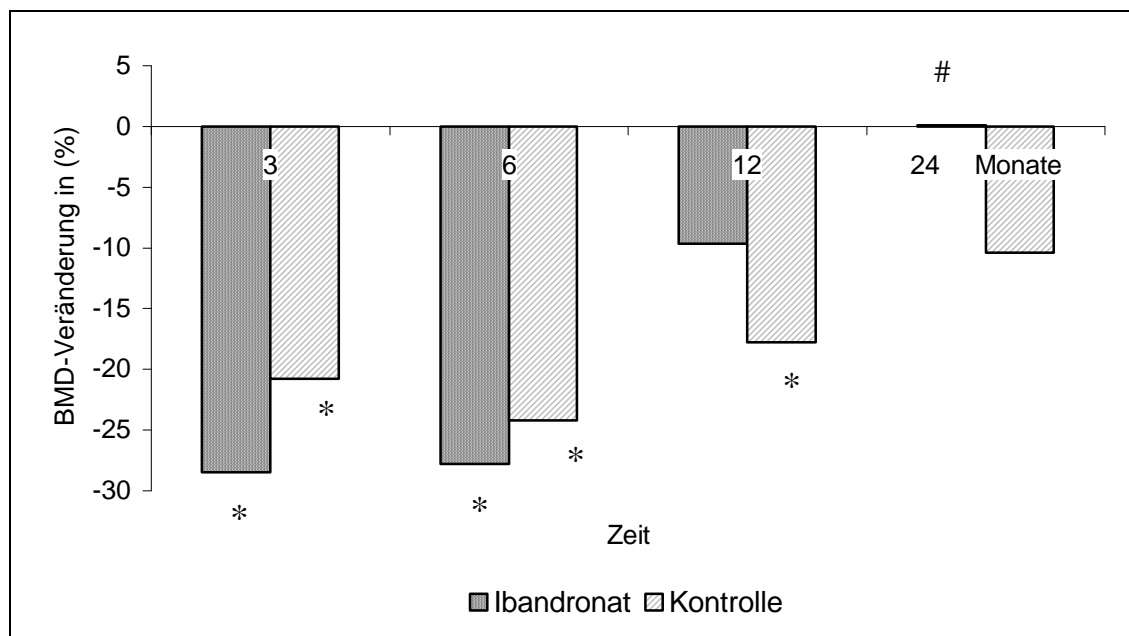


Abb. 22: Mediane prozentuale Veränderung der Knochendichte der T-Scores am Gesamtfemur in Abhängigkeit vom Ausgangswert vor Transplantation; * signifikanter Verlust an Knochendichte innerhalb der Gruppe, # prozentuale Veränderung $\pm 0\%$

6.1.4 BMD-Messungen am ultradistalen Radius

Zuerst werden die Mediane der BMD-Messungen (mg/cm^3) aufgeführt. Danach werden die prozentualen Veränderungen bezogen auf die Erstmessung vor Transplantation dargestellt.

Gruppe 1:

Gruppe 1 zeigt vor Transplantation eine geringere Knochendichte als Gruppe 2 (279 vs. 293 mg/cm^3 , Abb. 23). Nach 3 Monaten erfolgt eine geringe Abnahme der Knochendichte (-1,9 %). Im Zeitraum von 3 bis 6 Monaten verliert Gruppe 1 zunehmend an Knochendichte und erreicht einen Verlust von (-6,8 %) nach 6 Monaten (Abb. 24). Im Zeitraum 6 bis 12 Monate steigt die Dichte wieder an und stabilisiert sich nach 12 Monaten. Nach 24 Monaten weist diese Gruppe ein Knochendichtedefizit von (-5 %) in bezug zur Ausgangsknochendichte vor Transplantation auf (Abb. 24).

Gruppe 2:

Gruppe 2 zeigt vor Transplantation eine höhere mediane Knochendichte als Gruppe 1 (293 vs. 279 mg/cm^3 , Abb. 23). Nach 3 Monaten stellt sich ein geringer Knochendichteverlust von (-2,2 %) ein. Im Zeitraum von 3 bis 6 Monate erfahren diese Patienten einen hohen Knochendichteverlust bezogen auf die Ausgangsdichte von (-4,3 %, Abb. 24). In den Monaten 6 bis 12 vermindert sich dieser Knochendichteverlust geringfügig bis (-3,9 %). Vom Messzeitpunkt 12 bis 24 Monate nimmt die Knochendichte dieser Patienten zu und erreicht nach 24 Monaten, bezogen zur Ausgangsdichte, einen Verlust von (-1 %, Abb. 24).

Zu keinem Messzeitpunkt ergeben sich signifikante Veränderungen der BMD-Werte beziehungsweise der prozentualen Veränderungen. Im Gruppenvergleich unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant.

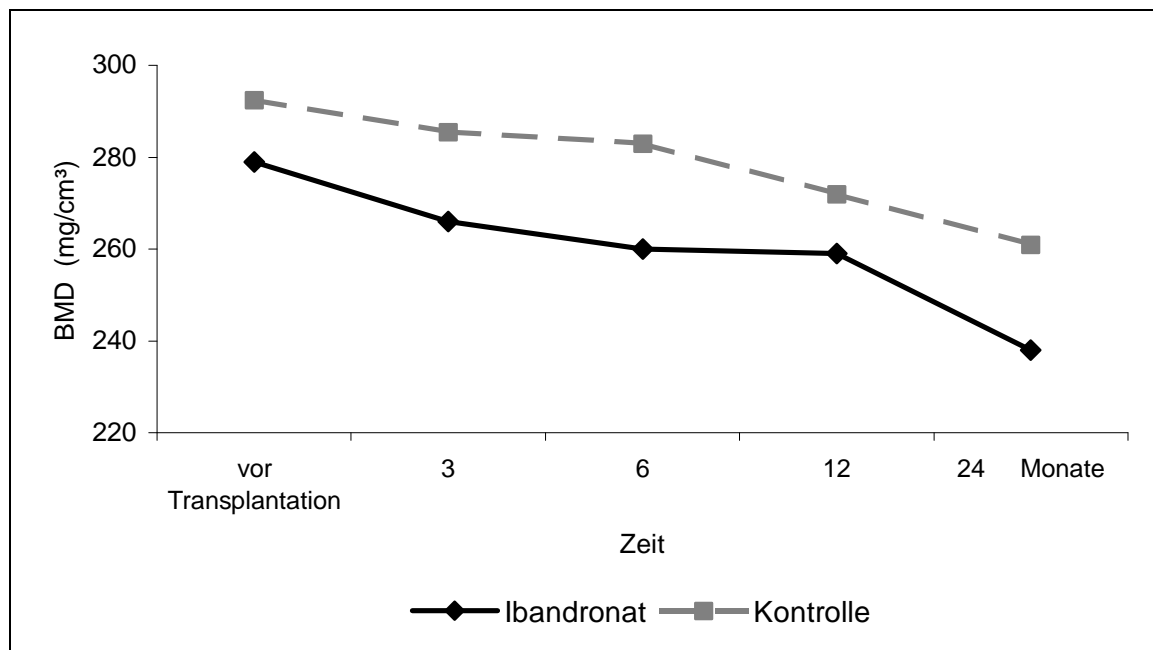


Abb. 23: Entwicklung der Mediane der Knochendichte am distalen Radius

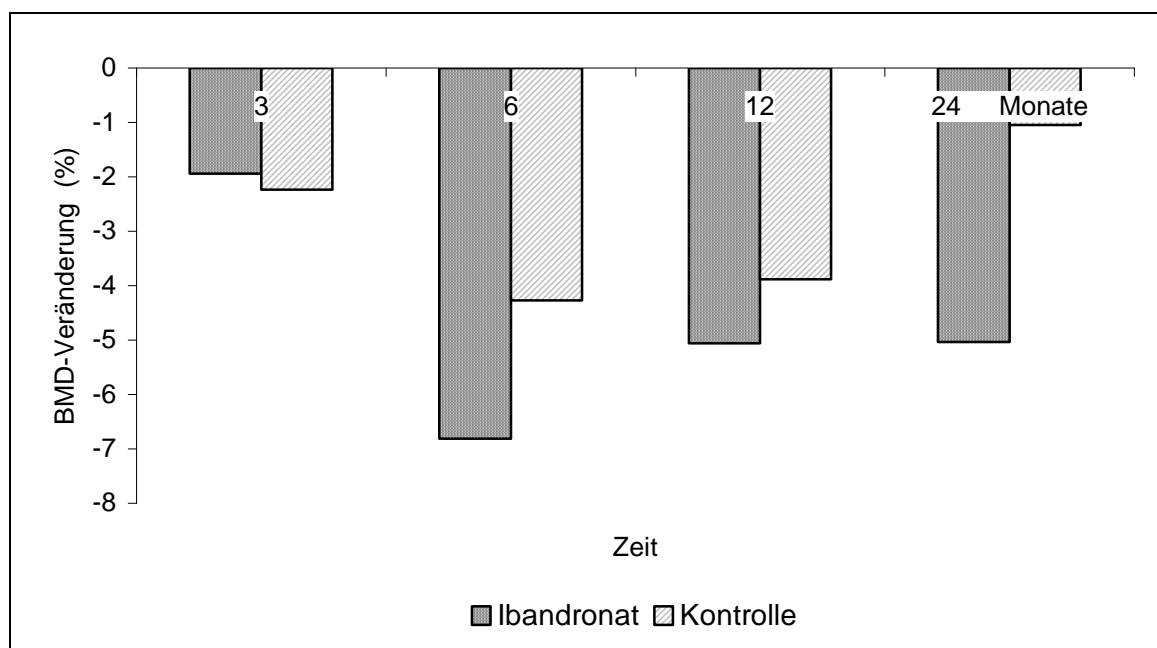


Abb. 24: Mediane prozentuale Veränderung der Knochendichte am distalen Radius im p-QCT in Abhängigkeit vom Ausgangswert vor Transplantation

Nachfolgend werden die Ergebnisse in T-Scores aufgeführt. Ergänzend kommen die prozentualen Veränderungen bezogen auf die Erstmessung prä-TX hinzu.

Gruppe 1:

Die ibandronatbehandelten Patienten weisen vor Transplantation eine geringere Knochendichte in T-Scores auf, als die Patienten der Kontrollgruppe (-1,7 T-Score vs. -1,3 T-Score, Abb. 25).

Im weiteren Verlauf sinkt die Knochendichte zu den Zeitpunkten 3 und 6 Monate in bezug zur Ausgangsdichte (3 Monate: -11,8 %, 6 Monate: -21,6%, Abb. 26).

Nach 6 Monaten nimmt die Knochendichte zu und der prozentuale Verlust vermindert sich auf (-15,5 %) nach 12 Monaten. Im Zeitraum 12 bis 24 Monate nimmt die Knochendichte weiterhin zu und vermindert den Knochendichteverlust nach 24 Monaten auf (-11 %, Abb. 26). Die Knochendichteverluste sind nicht signifikant.

Gruppe 2:

Die Patienten mit der Basistherapie Kalzium und Vitamin D offenbaren vor Transplantation eine erhöhte Knochendichte gegenüber den ibandronatbehandelten Patienten (-1,3 vs. -1,7 T-Scores, Abb. 25). Im weiteren Verlauf erfahren diese Patienten signifikante Knochendichteverluste nach 3 (-14,9 %, $p < 0,007$), 6 (-12,4 %, $p < 0,007$) und 12 Monaten (- 17 %, $p < 0,03$, Wilcoxon-Test). Nach 12 Monaten verringert sich die Knochendichte bis zum Messzeitpunkt 24 Monate auf (-18,1 %), bezogen auf die Ausgangsdichte vor Transplantation (Abb. 26).

Im Gruppenvergleich gibt es keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Knochendichte zwischen ibandronatbehandelter Gruppe und der Gruppe mit Basistherapie (Mann-Whitney-Test). Im Verlauf kommt es in Gruppe 2 zu signifikanten Knochendichteabnahmen nach 3, 6 und 12 Monaten.

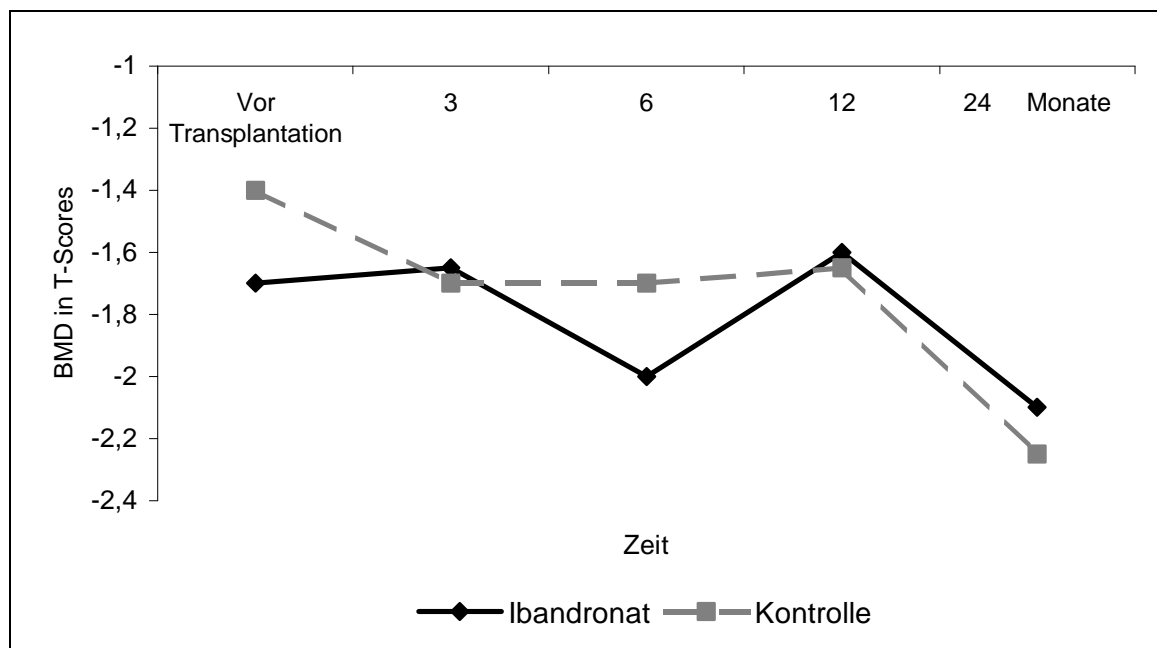


Abb. 25: Entwicklung der Medianwerte der T-Scores am ultradistalen Radius



Abb. 26 Mediane prozentuale Veränderung der T-Scores am distalen Radius im p-QCT in Abhängigkeit vom Ausgangswert vor Transplantation;
* signifikante Abnahme an Knochendichte innerhalb einer Gruppe

6.2 Frakturhäufigkeit und Osteoporose

6.2.1 Frakturrisiko und Osteoporose vor Transplantation und nach 12 Monaten

Osteoporose (laut WHO-Definition) kam bei beiden Gruppen in verschiedenen Regionen vor Transplantation und nach 12 Monaten vor (Tab. 6).

Tab. 6: Fälle mit deutlich erhöhten Frakturrisiko/ Osteoporose laut WHO Definition im Gruppenvergleich vor Transplantation und nach 12 Monaten

	Gruppe 1 vor Transplantation	Gruppe 1 nach 12 Monaten	Gruppe 2 vor Transplantation	Gruppe 2 nach 12 Monaten
Lendenwirbelsäule	4 (15,4%;n=26)	1 (5,9%;n=17)	6 (20,7%;n=29)	5 (26,3%;n=19)
Schenkelhals	7 (26,9%;n=26)	2 (11,1%;n=18)	8 (26,7%;n=30)	5 (25,0%;n=20)
Femur (gesamt)	4 (15,4%;n=26)	2 (11,1%;n=18)	4 (13,3%;n=30)	4 (12,5%;n=20)

Beide Gruppen weisen zu Studienbeginn einen nahezu gleichen Ausgangszustand auf. Gruppe 1 zeigt gegenüber Gruppe 2 nach Lebertransplantation und Ibandronattherapie in allen Messregionen eine deutlich geringere Osteoporoserate (Tab. 6) und ein vermindertes Frakturvorkommen (Tab. 7). In Gruppe 1 ist die Osteoporosehäufigkeit und das erhöhte Frakturrisiko in den Regionen der Lendenwirbelsäule, des Schenkelhalses und des Gesamtfemur nach 12 Monaten gegenüber dem Ausgangszustand vermindert.

In Gruppe 2 stiegen das Frakturrisiko und die Osteoporosehäufigkeit in der Region am der Lendenwirbelsäule (L 1 bis L 4) prozentual an. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Mann-Whitney-Test).

6.2.2 Frakturvorkommen

Im Beobachtungszeitraum bis 24 Monate unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit verschiedener Frakturen (Tab. 7). Gruppe 1 weist gegenüber Gruppe 2 ein Drittel weniger Frakturen auf. Signifikanz wird nicht erreicht.

Tab. 7: Frakturvorkommen in der Ibandronat – und Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum bis 24 Monate nach Transplantation

	Ibandronatgruppe N= 28	Kontrollgruppe N= 32	Gesamt N= 60
Frakturen gesamt	2 (7,14 %)	7 (21,9 %)	9 (15,0 %)
Periphere Frakturen	1 (3,57 %)	3 (9,38 %)	4 (6,67 %)
Wirbelkörperfrakturen	1 (3,57 %)	4 (12,5 %)	5 (8,34 %)

Wie in Tab. 8 ersichtlich, erlitten die Männer der Kontrollgruppe am häufigsten Frakturen (n= 4), vertebrale und nonvertebrale Frakturen sind gleichhäufig verteilt. Innerhalb der Frauen der Kontrollgruppe gab es 3 Frakturereignisse, 2 Wirbelfrakturen und eine nonvertebrale Fraktur. Bedeutend weniger Frakturen (n= 2) gab es in der ibandronatbehandelten Gruppe. In dieser Gruppe kam es zu einer Wirbelkörper- und einer nonvertebralen Fraktur.

Tab. 8: Verteilung der Frakturen auf die Geschlechter

männl. Patienten/ Ibandronat	weibl. Patientinnen/ Ibandronat	Gesamt
Periphere Frakturen: 1	periphere Frakturen: 0	1
WK-Frakturen: 0	WK-Frakturen: 1	1
<hr/>		
männl. Patienten/ Kontrolle	weibl. Patienten/ Kontrolle	
periphere Frakturen: 2	periphere Frakturen: 1	3
WK-Frakturen: 2	WK-Frakturen: 2	4

Periphere Frakturen = Hüft-, Rippen-, Radiusfrakturen
WK- Frakturen = Wirbelfrakturen

6.3 Labor

Laboruntersuchungen waren nicht primärer Gegenstand der Studie. Retrospektiv wurden die erhobenen Daten zusätzlich aufgenommen.

Dargestellt sind in Tab. 9 Osteocalcin (ng/ml) und in Tab. 10 Knochen-AP ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$). In Tab. 9 zeigt die ibandronatbehandelte Gruppe bei ähnlicher Ausgangslage wie die Kontrollgruppe einen kontinuierlichen Anstieg des Knochenanbauparameters Osteocalcin. Innerhalb der Kontrollgruppe fällt das Osteocalcin nach 3 Monaten ab. Danach ist auch in dieser Gruppe ein kontinuierlicher Anstieg zu verzeichnen.

Tab. 9: Osteocalcin (ng/ml)

Osteocalcin ng/ml				
	vor TX	3 Monate	6 Monate	12 Monate
2 mg Ibandronat	7,45	14,27	17,28	18
Kontrolle	6,39	6,18	13,62	29,32

Die Knochen-AP steigt in der ibandronatbehandelten Gruppe bis zu 6 Monaten nach Transplantation an. Nach 6 Monaten vermindert sich die Knochen-AP bis zum 12 postoperativen Monat (Tab. 10). In der Kontrollgruppe ist ebenso wie beim Osteocalcin Tab. 9 nach 3 Monaten eine verminderte Knochen-AP nachweisbar. Nach 3 Monaten kommt es zum kontinuierlichen Anstieg der Knochen-AP (Tab. 10).

Tab. 10: Knochen-AP ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$)

Knochen AP $\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$				
	vor TX	3 Monate	6 Monate	12 Monate
2 mg Ibandronat	0,65	0,87	1,16	0,63
Kontrolle	0,89	0,58	0,74	2,07

6.4 Einfluss des Alters und der Geschlechter auf die Knochendichte

Zu keiner Zeit und an keiner Messregion fand sich ein signifikanter Einfluss des Alters der Patienten vor Transplantation in bezug zum Ausmaß der Demineralisation.

Das Geschlecht der Patienten hatte in den Regionen der Lendenwirbelsäule, des Schenkelhalses und des Gesamtfemurs signifikanten Einfluss.

Unterschiede gab es dabei in den Messzeitpunkten:

1. LWS (in g/cm²): vor Transplantation ($p < 0,05$),
2. Schenkelhals (in g/cm²): vor Transplantation ($p < 0,01$), nach 6 Monaten ($p < 0,02$),
3. Gesamtfemur (in g/cm²): vor Transplantation ($p < 0,01$), nach 3 Monaten ($p < 0,05$), nach 6 Monaten ($p < 0,01$).

7. Diskussion

7.1 Patienten

Bei dem Untersuchungskollektiv handelt es sich um lebertransplantierte Patienten. Diese Gruppe stellt ein ausgewähltes Patientengut dar, da diese Patienten aufgrund ihrer langjährigen Grunderkrankungen und deren Therapie bisher nur einen Bruchteil der Osteoporosekranken bilden. Organtransplantationen sind heute wichtiger Bestandteil der chirurgischen Therapieoptionen und oft einzige Therapiemöglichkeit verschiedener schwerer Erkrankungen. Die Anzahl der Transplantierten wächst stetig, wobei der Bedarf an Organen viel größer ist, als das gegenwärtige Angebot. Im Jahr 2003 gab es laut der Deutschen-Stiftung Organtransplantation (DSO) in Deutschland 855 Lebertransplantationen bei über 1600 Neuanmeldungen. Verschiedene Veröffentlichungen zeigen, dass die Folgen der immunsuppressiven Therapie für die Lebensqualität der Patienten von großer Bedeutung sind. Physische Beeinträchtigung der Patienten spielen nach LTX eine weitaus größere Rolle als psychische oder soziale Belastungen (Hellgren et al. 1998). Die körperlichen Beeinträchtigungen nach immunsuppressiver Therapie erschweren den Patienten, vollwertige Mitglieder unserer Gesellschaft zu sein. Das Transplantatüberleben hat sich in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert. Ein lebertransplantierte Patient hat eine Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr von 70 % und eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 59 % (DSO 2004). Ziel sollte es nun sein, die Lebensqualität der Patienten so zu verbessern, dass eine rasche Wiedereingliederung in das gesellschaftliche Umfeld erleichtert wird. Zusätzlich ergeben sich Möglichkeiten, durch eine adäquate Prävention Folgeschäden zu vermindern, gar zu vermeiden. Verständlich, dass man bei diesen Patienten stärker als sonst die Ursachen in ihren seit Jahren bestehenden Lebererkrankungen und ihre durch die Transplantation bedingte immunsuppressive Therapie in den Fokus der Beobachtung ziehen sollte. In der Studie bestätigen sich die Ergebnisse der BMD-Messungen vorausgegangener Untersuchungen (Dequeker et al. 2000, Ninkovic et al. 2001, Carey et al. 2003), die von einer hohen Osteopenie- und Osteoporoserate bei Patienten mit Lebererkrankungen berichten. Osteoporose ist nicht einzig eine Folge von cholestatischen Lebererkrankungen (Bjoro et al. 2003, Figueiredo et al.

2003). In der vorliegenden Studie bestätigt sich, dass insbesondere auch Hepatitis B und C- Infektionen, sowie die Nutritiv-Toxische Leberzirrhose mit einer Osteopenie verbunden sind (Trautwein et al. 2000, Carey et al. 2003). Ursächlich scheint eine OPG-RANKL-Imbalance mitverantwortlich für eine Osteoporose bei Lebererkrankungen, vor allem der Hepatitis-C zu sein (Manganelli et al. 2004).

In unserer prospektiven, klinischen, randomisierten Studie wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Beide Gruppen erhielten eine Basismedikation (Kalzium 1000 mg/d, Vitamin D₃ 1000mg/d). Die Ibandronatgruppe bekam zusätzlich vierteljährlich 2 mg Ibandronat intravenös appliziert. Diese Gruppe bestand aus: 28 Personen davon waren 12 Männer und 16 Frauen. Die Kontrollgruppe bestand aus 32 Personen, 22 Männer und 10 Frauen.

Die Mehrzahl der untersuchten Patienten sind weiblichen Geschlechts, hierbei muss erwähnt werden, dass als weiterer Risikofaktor der Östrogenmangel der Postmenopause zu berücksichtigen ist (Lane et al. 2000).

Hinsichtlich der präoperativen Verteilung der postmenopausalen Patientinnen liegt ein Ungleichgewicht vor. Der überwiegende Teil der postmenopausalen Patientinnen wurde randomisiert der ibandronatbehandelten Gruppe (n = 12) zugeteilt, die Kontrollgruppe wies 6 Patientinnen auf. Alle betroffenen Patientinnen sind nicht mit einer Hormon-Ersatztherapie vorbehandelt. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um eine besonders gefährdete Patientengruppe, da sich wichtige Risikofaktoren, wie abnehmende Östrogenspiegel, Alter und weibliches Geschlecht als Risikofaktoren additiv verhalten und somit von einem erhöhten Osteoporose- und Frakturrisiko ausgegangen werden muss (Rodino und Shane 1998). Die Geschlechterverteilung in den Gruppen ist eine Erklärung der Knochendichteunterschiede am ersten Messzeitpunkt vor Transplantation.

Erst in den letzten Jahren wurden verstärkt Studien mit organtransplantierten Patienten hinsichtlich der Osteoporose durchgeführt (Sambrook et al. 1994a, Sambrook et al. 1994b, Rodino und Shane 1998, Leidig-Bruckner et al. 2001). Dabei stellte sich heraus, dass leber- und herztransplantierte Patienten jene mit der höchsten Frakturinzidenz sind (Negri et al. 1999, Leidig-Bruckner et al. 2001). Die Frakturhäufigkeit wird bei diesen Patienten mit bis zu 50 % angegeben. Eine adäquate Behandlung dieser stark gefährdeten Patienten ist dringend notwendig. Die Anzahl dieser Patienten ist noch gering, doch auch hier ist die Tendenz steigend. Umso wichtiger ist es, intensiv auf diesen Gebiet weiter zu forschen. Weiterhin sollte

man sich vergegenwärtigen, dass es sich zumeist um Patienten mit einer schweren, langjährigen Erkrankung handelt. Die Transplantation bedeutet für viele eine zweite Chance und umso wichtiger ist es, die postoperative Lebensqualität dieser Patienten zu erhalten. Bisher erfuhren diese Patienten keine oder eine unzureichende Basistherapie bestehend aus Kalzium und Vitamin D. Doch Kalzium, Vitamin D und sportliche Betätigung sollten laut Chan (Chan et al. 2004) und Sambrook (Sambrook 1996) nur eine ergänzende Therapieoption darstellen. Als alleinige Therapie sind sie für Transplantierte nicht ausreichend. Die Patienten dieser Studie erhielten unabhängig von der Gruppeneinteilung eine tägliche Basistherapie, welche unmittelbar postoperativ begann. Diese Basismedikation gilt es bei der Beurteilung der Gruppenunterschiede in der Knochendichte zu berücksichtigen, denn ohne Basistherapie wäre die Knochendichteabnahme der Kontrollgruppe sicher noch ausgeprägter. Therapieansätze bzw. Richtlinien für organtransplantierte Patienten fehlten lange Zeit. Haagsma (Haagsma et al. 1988) gehörte zu den ersten Autoren, die speziell über diese Patientengruppe berichteten. Die 03/2003 vom Dachverband Osteologie (DVO) verabschiedete Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Osteoporose enthielt erstmals eine Empfehlung zur Therapie der glukokortikoid-induzierten Osteoporose und gilt als Meilenstein der evidenzbasierten Osteoporosetherapie in Deutschland, verwies aber auch auf den erhöhten Forschungsbedarf und den Nachweis in evidenzbasierten Studien auf diesem Gebiet (Pfeilschifter 2004).

Die Vielfältigkeit der Ätiologie der Osteoporose (Pietschmann und Peterlik 1999) wurde versucht, in unserer Studie zu berücksichtigen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit primärem Hyperparathyroidismus, längerfristig vorausgegangener Steroidtherapie, eingeschränkter Nierenfunktion, Osteoporosevorbehandlung und vorbestehenden osteoporose-assoziierten Frakturen. Keine wesentlichen Unterschiede wiesen die Patienten in ihrer postoperativen Immobilisationszeit auf. Inwieweit dieser Punkt zu der hohen Abnahme der Knochendichte in der unmittelbaren, postoperativen Zeit beiträgt, ist bisher nicht untersucht. Es handelt sich um eine prospektive, klinische, randomisierte Studie, die sicherlich die Patienten zu einer höheren Compliance bewegt, da sie wissen, dass sie an einer klinischen Studie beteiligt sind. Die vierteljährliche intravenöse Applikation erwies sich auch in den Studien von (Pecherstorfer et al. 1996, Ringe et al. 2003b) als wirksam und patientenfreundlich und gewährleistete eine gute Compliance, unsere Studie

bestätigt diese Ergebnisse. Generell ist hinsichtlich des Patientenkollektivs von einer guten Compliance auszugehen, da diese Patienten wissen, dass eine Nichteinnahme ihrer Medikamente mit schwerwiegenden Komplikationen ihres Transplantates einhergehen kann. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist auf die Zusammensetzung des Patientenkollektivs, ihrer Fallzahl und der verschiedenen Grunderkrankungen Rücksicht zu nehmen.

7.2 Messgeräte

Die Messungen der Knochendichte erfolgten bei allen Patienten mit dem gleichen Messgeräten. Einerseits mit dem DXA-Verfahren mit dem Gerät QDR 4500 der Firma Hologic (Lincon ST Waltham, USA) und dem p-QCT mit dem Gerät XCT 900 der Firma Stratec Medizintechnik GmbH (Deutschland). Der Präzisionsfehler für das Gerät QDR 4500 ist mit dem Faktor 2,8 für den Vertrauensbereich 95% angegeben. Die Präzisionsschätzwerte, welche die Geräte liefern, gelten für gesunde, normale Patienten. Additiv kommen weitere Fehlermöglichkeiten dazu: eine gute Mitarbeit des Patienten ist nötig, da die Messung in ruhiger Lage erfolgen sollte. Weiterhin spielt die genaue Einstellung und Positionierung des Patienten durch den Untersucher und die Markierung des Abtastbereiches eine große Rolle. Je geringer die Knochenmasse des Patienten, desto ungenauer erfolgt die Messung (Bartl 2001). Hinsichtlich der Beurteilung der Ergebnisse gilt für das p-QCT die Berücksichtigung, dass die peripheren BMD-Messungen nur eine 70%-ige Korrelation mit dem Gesamtfemur- und Wirbelsäulenmessungen aufweisen (Lane et al. 2000). Die Messung der Knochendichte mit dem DXA-Verfahren und die Einteilung anhand der T-Scores ist die anerkannte Methode der WHO (International Society for Clinical Densitometry 2004). Hinsichtlich der Messmethodik fanden Bottcher (Bottcher et al. 2004) heraus, dass die DXA-Methode besonders gut die systemische, glukokortikoid-begünstigte Osteoporose quantifiziert. Alle Patienten unserer Studie sind durch zwei geschulte Mitarbeiterinnen untersucht wurden. Pro Patient sind mindestens vier BMD-Messungen durchgeführt wurden, aus verschiedenen Ursachen war die Einhaltung des Messrhythmus vor TX, 3, 6, 12 und 24 Monate nach Transplantation nicht immer taggenau möglich. Einerseits waren patientenbezogene Gründe, andererseits organisatorische Gründe dafür verantwortlich.

In unserer Studie traten Wirbelkörperfrakturen als frühzeitigste und häufigste Frakturen nach Lebertransplantation auf. Dies ist auch in zahlreichen anderen Studien über LTX-Patienten beobachtet worden (Melton et al. 1997, Ninkovic et al. 2000, Cockerill et al. 2004). Aus diesem Grund erklärt sich die DXA-Methode zur Einschätzung des Frakturrisikos für besser geeignet. Die am häufigsten frakturgefährdeten Regionen der Wirbelsäule und des proximalen Femurs werden in den DXA-Messungen erfasst und können so im Therapieverlauf beurteilt werden. Die Ergebnisse des p-QCT geben ein um ca. drei Monate verschobenes Bild der zentralen Regionen. Zusätzlich besteht eine nicht ausreichende Reproduzierbarkeit der Daten des ultradistalen Radius auf andere Regionen (Lane et al. 2000).

7.3 Ibandronat ein hochpotentes Bisphosphonat

Bisphosphonate sind fest in der Therapie der Osteoporose etabliert (Fogelman et al. 2000, Fleisch 2003, Ringe et al. 2003a). Zugelassen sind in Deutschland derzeit Etidronat, Risedronat und Alendronat zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Zur Behandlung der glukokortikoid induzierten Osteoporose sind zur Zeit Risedronat, Etidronat und Alendronat in Deutschland zugelassen. Ibandronat hat sich potenter als Etidronat, Clodronat, Pamidronat und Alendronat herausgestellt (Dooley und Balfour 1999). Es kommt zur Erhöhung der Knochendichte und zur Verminderung des Frakturrisikos bei guter Verträglichkeit (Reeves et al. 1998, Ringe et al. 2003a). Die vierteljährliche, intravenöse Applikation von 2 mg Ibandronat gewährleistete eine gute Patientencompliance. Zusätzlich verfügt Ibandronat im Vergleich mit anderen Bisphosphonaten über eine sehr gering ausgeprägte renale Toxizität (Mancini et al. 2004). Inwieweit Ibandronat deshalb bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden kann, sollte zu weiteren Studien anregen.

7.4 BMD-Messungen an der Lendenwirbelsäule

Die beiden zu untersuchenden Gruppen wiesen vor Transplantation nahezu identische Absolutwerte im Messbereich LWS (L1 - L4) auf. Unterschiede gab es in

den T-Scores, hier wurde beobachtet, dass die ibandronatbehandelte Gruppe eine geringere mediane Knochendichte als die Kontrollgruppe vor Transplantation zeigte. Im weiteren Verlauf ist ein initialer, postoperativer Abfall der Knochendichte in beiden Gruppen zu beobachten.

Diese hohen, unmittelbar postoperativen Knochendichteverluste nach LTX sind auch in anderen Studien beobachtet worden (Ninkovic et al. 2000 und Hommann et al. 2002). Die Ibandronatgruppe erfährt in der initialen Phase einen größeren Knochendichteverlust (- 4,88 %) als die Kontrollgruppe (-3,27 %), bisher ist dieses Ergebnis nicht ausreichend zu erklären. Möglicherweise sind ein Aspekt die Grunderkrankungen der LTX-Patienten. Ninkovic (Ninkovic et al. 2001) wies in einer Studie nach, dass lebererkrankte Patienten mit cholestatischen Erkrankungen eine geringere Knochendichte aufweisen, als Patienten mit nicht-cholestatischen Lebererkrankungen. Auch für die Patienten unserer Studie war dies zutreffend. Ein Großteil der Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen weist die ibandronatbehandelte Gruppe auf und kann somit Ursache des ungleichen Knochendichtezustandes vor Transplantation sein. Zusätzlich kann der Postmenopausestatus der Patientinnen zu dieser initialen Abnahme an Knochendichte beitragen. Nach dem Zeitpunkt 6 Monate verändert sich der Knochendichteverlauf für die Ibandronatgruppe entscheidend. Die Knochendichteverluste sind bis zum Zeitpunkt 12 Monate stark rückläufig und erreichen nach 24 Monaten sogar einen wesentlich höheren Knochendichtewert als vor Transplantation. Es ist zu schlussfolgern, dass die Wirkung des Ibandronats wahrscheinlich erst nach dem sechsten postoperativen Monat messbar wird. Die Knochendichte stabilisiert sich. Für Gruppe 2 kommt es nach 6 Monaten zu einer weiteren Abnahme an Knochendichte bis zum Messpunkt 12 Monate. Ab diesen Zeitpunkt ändert sich die Knochendichte bis zum Punkt 24 Monate nur gering. Nach 24 Monaten Beobachtungszeit ist für Gruppe 2 weiterhin ein Knochendichtedefizit nachweisbar.

Schätzungsweise 90 % aller Wirbelkörperfrakturen sind mit Osteoporose assoziiert (Melton et al. 1997). 30 bis 35 % aller mit Steroiden behandelten Patienten erleiden im Verlauf einer mehrjährigen Therapie Wirbelkörperfrakturen (Dequeker 1999).

Unsere Ergebnisse der BMD-Messungen im Bereich der Lendenwirbelsäule bestätigen die Ergebnisse von Reeves, Monegal und Ringe (Reeves et al. 1998, Monegal et al 2001, Ringe et al. 2003b), in denen es nach Ibandronattherapie zu

einer Knochendichtezunahme und zu einer Verminderung des Frakturrisikos an der Wirbelsäule kommt.

Nach 12 und 24 Monaten steigt in der ibandronatbehandelten Gruppe die Knochendichte an. Das Risiko folgenreiche Wirbelkörperfrakturen zu erleiden ist somit für diese Gruppe vermindert. Die Ibandronatgruppe zeigt nach 12 Monaten eine geringere Osteoporosehäufigkeit als die Kontrollgruppe (5,9% vs. 26,6%).

In der Ibandronatgruppe kam es im Verlauf zu einer Wirbelkörperfraktur, wohingegen die Kontrollgruppe vier Wirbelkörperfrakturen aufwies. Zwischen den aufgetretenen Wirbelfrakturen und der Geschlechterverteilung der Patienten konnte kein eindeutiger Zusammenhang festgestellt werden. Bei den männlichen Patienten traten 2 Wirbelfrakturen und bei den weiblichen Patienten 3 Wirbelfrakturen auf. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Hussaini (Hussaini et al. 1999) und Monegal (Monegal et al. 2001) werden in dieser Studie in der Kontrollgruppe nach 24 Monaten keine Knochendichtewerte wie vor Transplantation erreicht. Die Kontrollgruppe zeigt auch nach 24 Monaten deutliche Verluste trotz Basistherapie. Es bestätigt sich, dass die Abnahme der Knochendichte in den ersten 3 Monaten am größten ist und somit in dieser Zeit eine hohe Frakturgefährdung der Patienten vorliegt (Ninkovic et al. 2000, Hommann et al. 2002). Die Untersuchungen von Leidig-Bruckner (Leidig-Bruckner et al. 2001) präsentieren eine besonders hohes Frakturaufkommen bei LTX-Patienten im zweiten postoperativen Jahr. In unserer Studie ergibt sich gerade für diese gefährdeten Patienten nach Ibandronattherapie ein besseres Outcome der Knochendichte nach 24 Monaten, woraus auf eine Reduktion des Frakturrisikos zu schließen ist. Wirbelkörperfrakturen sind die häufigsten Frakturen bei Patienten nach LTX (Monegal et al. 2001). Insbesondere Patienten mit erniedrigter Knochendichte vor Transplantation sind hoch gefährdet. Ninkovic (Ninkovic et al. 2000) fand heraus, dass die BMD-Messungen nicht besonders hilfreich in der Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen sind. Ullom-Minnich (Ullom-Minnich 1999) weist darauf hin, dass eine Kombination der klinischen und radiologischen Befunde aussagekräftiger als die alleinige Densitometrie sind. Das Problem dabei ist, dass diese Befunde am Patienten oft erst nach der ersten Fraktur erhoben werden. Leidig-Bruckner (Leidig-Bruckner et al. 2001) gibt als Vorhersagefaktoren das Alter, eine Verminderung der Knochendichte um eine Standardabweichung (SD) in T-Scores und bei LTX-Patienten vorbestehende Wirbelkörperfrakturen an. Sensitivere Methoden, einheitliche Therapiestandards und das Bewusstsein für diese Frakturkomplikationen

sind gefragt, um möglichst viele Patienten vor einer folgenschweren Wirbelkörperfraktur zu bewahren. Besonders für diese transplantierten Patienten ist eine frühe Diagnose und eine adäquate Osteoporosetherapie von enormer Bedeutung und unterstreicht die Bedeutung der BMD-Messungen im Rahmen der Evaluierung zur Transplantation. Weitere Studien sollten unter diesem Gesichtspunkt durchgeführt werden. Die Bisphosphonate Alendronat und Risedronat haben in Studien (Black und Thompson 1999, Harris et al. 1999, Fukunaga 2004) gezeigt, dass sie das relative Risiko für Wirbelkörperfrakturen um bis zu 49 % senken können. Der selektive Östrogenrezeptor-Antagonist Raloxifen kann das relative Risiko für Wirbelkörperfrakturen bis zu 50 % vermindern (Ettinger et al. 1999), das Parathormon bis zu 65 % und das Strontiumranelat bis 41 % (Meunier 2003). Alle Studien sind mit postmenopausalen Patientinnen, nicht mit transplantierten Patienten durchgeführt worden und so nicht auf das Patientenkollektiv der Studie übertragbar. Inwieweit diese anabolen Osteoporosetherapeutika Parathormon und Strontiumranelat für transplantierte Patienten einsetzbar sind, bleibt zunächst offen. Die BMD-Messung an der Wirbelsäule wird limitiert durch Wirbelkörperfrakturen im Messbereich L 1 bis L 4, zusätzlichen Einfluss haben Aszites oder sehr niedrige Mineraldichtewerte der Patienten. Ebenfalls sollte bei Interpretation der Knochendichtewerte berücksichtigt werden, dass die Messwerte einer Streuung unterworfen sind. Somit sind signifikante Veränderungen bei kleiner Fallzahl schwerer zu erreichen. Aus diesem Grund sind Studien mit einer Vielzahl von Patienten nötig um validere Ergebnisse zu erzielen.

7.5 BMD-Messungen am Schenkelhals

Hinsichtlich der osteoporose-assoziierten Frakturen ist die Region Schenkelhals von überragender Bedeutung. Im Vergleich mit anderen Regionen (Wirbelsäule, Gesamtfemur, Radius) weisen die Schenkelhalsfrakturen mit die höchste Mortalität auf (Keogh et al. 1999, Olsson et al. 2003).

In der Studie bestätigt sich, dass die Abnahme der Knochendichte nach 3 Monaten auch in dieser Region am höchsten ist (Ninkovic et al. 2000). Die T-Scores zeigen signifikante Abnahmen der Gruppe 2 nach 3, 6 und 12 Monaten. Die Ibandronatgruppe zeigt innerhalb der T-Scores keine signifikanten Veränderungen.

Innerhalb der BMD-Werte (g/cm^2) vermindern beide Gruppen zum Zeitpunkt 3 und 6 Monate ihre Knochendichte. Die Kontrollgruppe nimmt zusätzlich nach 12 Monaten signifikant an Knochendichte ab ($p < 0,002$). Nach 24 Monaten Beobachtungszeit zeigt Gruppe 1 eine Knochendichte, die höher ist als die Erstmessung vor Transplantation. Die Kontrollgruppe weist zu diesem Zeitpunkt eine defizitäre Knochendichte mit einem erhöhten Frakturrisiko auf. Die Osteoporosehäufigkeit und damit die erhöhte Frakturgefährdung sind nach 12 Monaten für Gruppe 2 nahezu unverändert. In der ibandronatbehandelten Gruppe hat sich diese Gefährdung prozentual halbiert. Schenkelhalsfrakturen stehen in der Häufigkeit nach den Wirbelkörperfrakturen bei Patienten nach LTX an zweiter Stelle. Insbesondere Patienten mit erniedrigter Knochendichte vor Transplantation stellen eine besonders gefährdete Gruppe für Schenkelhalsfrakturen dar (Monegal et al. 2001). Weiterhin ist belegt, dass ältere Menschen, die aufgrund eines geringen Traumas eine Schenkelhalsfraktur erleiden oft Osteoporosepatienten mit keiner oder ungenügender Therapie sind (Gardner et al. 2002). In unserer Studie gab es bei den Patienten während der Beobachtungszeit keine Schenkelhalsfraktur. Die Kalziumsubstitution trägt bei postmenopausalen Frauen zur Verminderung des Knochendichteverlustes am Schenkelhals bei (Chan et al. 2004). Für lebertransplantierte Patienten bleibt dies bisher ungeklärt. Zu einer weiteren Verminderung des Knochendichteverlustes am Schenkelhals kommt es durch aktive Bewegung, inwieweit sich aber das Frakturrisiko vermindern lässt, ist nicht ausreichend untersucht. Weiterhin stellt sich die Frage, ob solche Ergebnisse übertragbar auf unser Studienkollektiv sind. Unsere Untersuchung zeigt, dass die Substitution mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend zur Stabilisierung der Knochendichte bei lebertransplantierten Patienten beiträgt. Eine Verminderung non-vertebraler Frakturen scheint durch diese Kombinationstherapie wahrscheinlich nicht möglich zu sein.

7.6 BMD-Messungen am Gesamtfemur

Die Ibandronatgruppe weist vor Transplantation eine um eine halbe Standardabweichung schlechtere mediane Knochendichte als die Kontrollgruppe auf. Trotz Randomisierung befinden sich mehr Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen in der ibandronatbehandelten Gruppe als in der Kontrollgruppe.

Diese Patienten sind durch eine besonders geringe Knochendichte und vorbestehende osteoporose-assoziierte Frakturen charakterisiert (Ng und Bajjoka 1999, Hamburg et al 2000, Guichelaar et al. 2003). Diese Knochendichteunterschiede vor Transplantation können auch mit der ungleichen Verteilung der postmenopausalen Patientinnen in Zusammenhang gebracht werden. Es ist anzunehmen, dass diese Patientinnen nicht nur durch ihre Lebererkrankungen, sondern auch durch ihre Postmenopause eine erheblich verminderte Knochendichte aufweisen (Watts 1999, Sambrook et al. 2000). Dies würde die Knochendichteunterschiede in den Gruppen vor Transplantation mit erklären. Beide Gruppen zeigen nach 3 und 6 Monaten signifikante Knochendichteabnahmen. Die Ibandronatgruppe erfährt unmittelbar nach Transplantation höhere Knochendichteabnahmen als die Kontrollgruppe. Nach 6 Monaten vermindert sich der Verlust für beide Gruppen. Nach 12 Monaten zeigt die ibandronatbehandelte Gruppe noch einen signifikanten Verlust an Knochendichte innerhalb der Gruppe. In der Ibandronatgruppe ist der Verlust nach 12 Monaten geringer und erreicht nach 24 Monaten wieder das Ausgangsniveau vor Transplantation. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Mann-Whitney-Test). Innerhalb der Gruppen sind die signifikanten Verluste nach 3 und 6 Monaten am größten. Die Kontrollgruppe erfährt zusätzlich nach 12 Monaten Beobachtung eine signifikante Knochendichteminderung im bezug zur Knochendichte vor Transplantation. In der Studie bestätigen sich die Ergebnisse von Monegal (Monegal et al. 2001). Er beschreibt einen kontinuierlichen Knochendichteverlust vor allem in den ersten 3 bis 6 Monaten. Verschiedene Studien (Vedi et al. 1999, Monegal et al. 2001) belegen eine Knochendichteabnahme in den ersten 3 Monaten nach Transplantation und einen Anstieg der Knochenanbauparameter nach 6 Monaten. Hüftfrakturen stellen bei postmenopausalen Patientinnen einen Anteil von 10 bis 17 % der non-vertebralen Frakturen dar (Eastell et al. 2001 und Siris et al. 2004). Nach Dequeker (Dequeker 1999) nimmt das Risiko einer Hüftfraktur bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie um bis zu 50 % zu.

Kanis (Kanis et al. 2004) gibt das relative Risiko eine osteoporose-assoziierte Hüftfraktur zu erleiden mit bis zu 4-fach erhöht an. Unterschiede hinsichtlich des Frakturrisikos nonvertebraler Frakturen gab es in unserer Untersuchung zwischen den Geschlechtern. In der Gruppe der männlichen Patienten gab es 3 Frakturereignisse, wohingegen die Frauen nur eine nonvertebrale Fraktur zu

verzeichnen hatten. Ergänzend kommt hinzu, dass es sich hierbei nicht ausschließlich um Frakturen des proximalen Femurs handelt, sondern alle nonvertebralen Frakturen in diese Statistik einfließen. In diesem Punkt weist unsere Studie andere Ergebnisse als Schuit (Schuit et al. 2004) auf, hier wurden keine Unterschiede in den Geschlechtern bei der Frakturnrate von Hüftfrakturen beobachtet. Als wichtiger Vorhersagefaktor einer Hüftfraktur haben sich die Wirbelkörperdeformitäten herausgestellt (Ismail et al. 2001). Zur Prävention von Hüftfrakturen werden verschiedene Möglichkeiten empfohlen. Zur medikamentösen Therapie gehören die Bisphosphonate (Black und Thompson 1999) und eine ausreichende Vitamin D- und Kalziumsubstitution (Pfeifer et al. 2000, Seeman und Eisman 2004). Ergänzend kommt eine Reduktion der Fallneigung und der Gebrauch von Hüftprotektoren hinzu (Eastell et al. 2001 und Kessel 2004). Segal und Kanis (Kanis et al. 2004) unterstreichen noch einmal die Bedeutung der Glukokortikoidtherapie vor und nach der Transplantation, wobei darauf zu achten ist, dass nicht nur die kumulative Glukokortikoiddosis eine große Rolle spielt, sondern vor allem die Einnahmedauer entscheidend für eine GIOP ist (Segal et al. 2003). Aus dieser Erkenntnis ergeben sich neue Möglichkeiten. Ist eine adaptierte, kürzere Prednisolonphase in der immunsuppressiven Therapie besser bei osteoporosegefährdeten Patienten geeignet? In diesem Zusammenhang sollte auch die Wahl des primären Immunsuppressivums überdacht werden. Bekannt ist, dass sowohl Cyclosporin als auch Tacrolimus an der Pathogenese der Osteoporose nach LTX beteiligt sind (Abdelhadi et al. 2002, Cohen und Shane 2003). Cyclosporin hat sich hinsichtlich der Osteoporoseprogredienz als ungünstiger im Vergleich mit Tacrolimus herausgestellt (Inoune et al. 2000, Monegal et al. 2001).

7.7 BMD-Messungen am Radius

Die Knochendichte wurde im Bereich des Radius mit dem peripheren-quantitativen Computertomographen gemessen. Nach Lane (Lane et al. 2000) haben periphere Messungen der Knochendichte nur eine 70%-ige Korrelation zu den BMD-Werten der LWS und des Gesamtfemurs. Auch die Untersuchungen von Bottcher (Bottcher et al. 2004) zeigen eine Vergleichbarkeit der Knochendichtewerte im p-QCT und mit der DXA- Methode um 70 %.

In der Studie stellen sich die Ergebnisse der beiden untersuchten Gruppen konträr zu den Ergebnissen der anderen Messregionen dar. Die Ibandronatgruppe erfährt den höchsten Dichteverlust nach 6 Monaten (- 21,63 %). Danach ist der Knochendichteverlust rückläufig. Nach 24 Monaten ist noch ein Dichteverlust nachweisbar, dieser ist geringer als in der Kontrollgruppe (- 10,96 vs. -18,1 % T-Scores). Für die Ibandronatgruppe ergeben sich im Verlauf keine signifikanten Veränderungen. Die Kontrollgruppe zeigt nach 6 Monaten einen geringeren Knochendichteverlust als die ibandronatbehandelte Gruppe, wohingegen nach 3, 12 und 24 Monaten der Knochendichteverlust der Kontrollgruppe größer als in der ibandronatbehandelten Gruppe (Abb. 25) ist. Signifikante Verluste sind innerhalb der Kontrollgruppe nach 3, 6 und 12 Monaten nachweisbar.

In der Studie ergeben sich Unterschiede im Verhalten der Gruppen innerhalb der verschiedenen Regionen. Während relativ vergleichbare Ergebnisse in den Regionen LWS, Schenkelhals und Gesamtfemur erzielt werden, ergeben sich für die Region ultradistaler Radius andere Ergebnisse in Form einer Verzerrung. Gerade die graphischen Darstellungen der prozentualen Veränderungen (Abb. 23 und 25) vermitteln den Eindruck einer Verschiebung der Ergebnisse der LWS oder des Schenkelhalses um jeweils 3 Monate. Denn nach 6 Monaten nimmt die Ibandronatgruppe an Knochendichte kontinuierlich bis zu 24 Monaten zu. Die Kontrollgruppe erhöht den Dichteverlust kontinuierlich bis 24 Monate.

Setzt die Wirkung der Bisphosphonattherapie in peripheren Skelettanteilen versetzt ein? Oder spielen anatomische Ursachen eine Rolle? An den Extremitäten finden wir eine stärker ausgeprägte Kortikalis, die auch eine verminderte Stoffwechselaktivität aufweist. Dies könnte zu einer erschwerten Kumulation und verspäteten Wirkung des Bisphosphonats führen. Mit der aktuellen Literatur konnte diese Frage nur unzureichend beantwortet werden. Weitere Untersuchungen sind hierzu nötig. Die Handgelenksfrakturen stellen einen Anteil von bis zu 23 % der non-vertebralen Frakturen bei postmenopausalen Patientinnen dar (Eastell et al. 2001). Diese Frakturen stellen für die betroffenen Patienten eine Einschränkung ihrer Mobilität und Selbständigkeit dar. Eine adäquate Behandlung kann die Osteoporoserate und das Frakturrisiko herabsetzen. Eine alleinige Substitutionstherapie durch Kalzium und Vitamin D ist für lebertransplantierte Patienten zur Vermeidung dieser Ereignisse anhand der Daten unserer Studie unzureichend. Die Wirksamkeit einer Bisphosphonattherapie wurde mittlerweile bei verschiedenen organtransplantierten

Patienten nachgewiesen. Clodronat bei herztransplantierten Patienten (Ippoliti et al. 2003) und Alendronat bei nierentransplantierten Patienten (Torregosa et al. 2003) haben ihre Wirksamkeit bei der Verminderung des Knochendichteverlustes bewiesen. Unsere Studie konnte dies für Ibandronat bei lebertransplantierten Patienten zeigen. Die Frage nach dem optimalen Bisphosphonat und ihrer optimalen Dosierung sollte Gegenstand nachfolgender Untersuchungen sein. In einer aktuellen Studie mit nierentransplantierten Patienten stellte sich heraus, dass Ibandronat in der Dosierung 1 mg ausreichend ist, um die Knochendichteabnahme zu vermindern und das Frakturrisiko herabzusetzen (Keller et al. 2004). Im Gegensatz dazu zeigt Adami (Adami et al. 2004), dass mit Ibandronat in der Dosierung 2 mg bei postmenopausalen Frauen deutlich bessere Ergebnisse als in der 1 mg Dosierung zu erzielen sind. Die Untersuchungen von Adami und Keller verdeutlichen, dass Studienergebnisse eines postmenopausalen Patientenkontingents nicht unmittelbar auf transplantierte Patienten übertragbar sind. Weiterhin untermauern die Ergebnisse von Dodidou (Dodidou et al. 2003), dass eine Bisphosphonattherapie, begonnen 2 Jahre nach Lebertransplantation einen wichtigen Beitrag zur Stabilisierung der Knochendichte und damit zur Verminderung späterer Frakturen beiträgt.

7.8 Labor

Die Untersuchung der Laborparameter zum Knochenstoffwechsel war nicht primärer Gegenstand der Studie. Die Laborparameter sind erst retrospektiv in die Studie aufgenommen worden. Zu Beginn der Studie im Jahr 1997 gab es noch keine Empfehlung zur Bestimmung der Crosslinks (Pyridinoline, Desoxypyridinoline) als Marker des Knochenabbaus.

Zur Therapiekontrolle einer Bisphosphonattherapie haben sich die Pyridinolinderivate als nützlich erwiesen (Greenspan et al. 2000, Schmolke 2001). Pyridinolin und Desoxypyridinolin sind valide Parameter des Knochenabbaus (Behre et al. 2001). Ihre pathophysiologische Interpretation und ihre Testcharakteristika erlauben es aber noch nicht, sie zur Routinediagnostik zuzulassen (DVO-Leitlinie 2003). Als Screeningmethode werden sie nicht empfohlen (Behre et al. 2001). Hinsichtlich der Osteoporose, der Bisphosphonattherapie und der Lebererkrankungen sind vor allem von Bedeutung: Kalzium, Phosphat, Vitamin D-Status, Parathormon, Thyroidea-

Stimulierendes Hormon, Kreatinin, Alkalische Phosphatase und ihre Isoenzyme und Osteocalcin. In den Verlaufskontrollen setzte sich die Bestimmung dieser Parameter fort. In der Studie sind Pyridinoline und Desoxypyridinoline nach durchschnittlich zwei Jahren postoperativ bestimmt worden, die Marker waren innerhalb des Referenzbereiches. Beide Gruppen zeigen vor Transplantation ähnliche Knochen-AP und Osteocalcinwerte. Während in der Ibandronatgruppe das Osteocalcin und die Knochen-AP nach 3 Monaten ansteigen, fallen sie in der Kontrollgruppe ab. Danach steigen in beiden Gruppen kontinuierlich die Osteocalcinwerte an, bis zum Zeitpunkt 12 Monate. Die Kontrollgruppe weist nach 12 Monaten höhere Osteocalcinwerte als die Ibandronatbehandelte Gruppe auf. Erklärt werden kann dies dadurch, dass die Ibandronatgruppe nach 3 Monaten mit einer hohen Gegenregulation zum Knochendichteverlust reagiert hat und diese Gegenregulation nach 12 Monaten erschöpft ist. Untermuert wird diese Erklärung durch ein identisches Verhalten der Knochen-AP, welche die Ergebnisse der Osteocalcinwerte widerspiegelt. Wie in den Untersuchungen von Giza (Giza et al. 2001) erwarten wir bei intaktem Coupling für die Ibandronatgruppe verminderte Anbau- (Ostase, AP) und Knochenresorptionsparameter. Für die Kontrollgruppe erwarten wir normale Anbauparameter und normal bis erhöhte Knochenresorptionsparameter. Das Labor der Studie entspricht nicht vollständig den Erwartungen. Bestätigt haben sich die verminderten Anbauparameter innerhalb der Ibandronatgruppe nach 12 Monaten. Verminderte Knochenresorptionsmarker waren nach einer postoperativen Zeit von durchschnittlich 24 Monaten innerhalb der Ibandronatgruppe nicht nachweisbar. Bei der Beurteilung der Parameter ist auf Alter, Geschlecht, Ethnie, neu aufgetretene Frakturen der Patienten, zirkadiane Rhythmik und geringe Fallzahl Rücksicht zu nehmen (Kusec und Smalcelj 2004). Zusätzlich kann die Basistherapie aus Kalzium und Vitamin D beider Gruppen zu diesen Ergebnis beitragen.

7.9 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die BMD-Messung

Im Gegensatz zu den zeitlichen Verläufen hat in dieser Studie das Alter der Patienten vor Transplantation keinen signifikanten Einfluss auf die Knochendichte gehabt.

Eine große Bedeutung bei der Beurteilung der Knochendichtewerte unter Verwendung der Absolutwerte hatte die Geschlechterverteilung. An nahezu allen Messregionen aber zu unterschiedlichen Messzeitpunkten, ergaben sich signifikante Unterschiede. In der Darstellungsform der T-Scores ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der T-Score stellt die Standardabweichung der Knochendichte im Verhältnis zu einer aus jungen, gesunden, weiblichen Erwachsenen bestehenden Referenzgruppe dar (Leib et al. 2004). Die Z-Scores stellen die Standardabweichung in bezug zu einer alters- und geschlechtsgleichen Referenzgruppe dar. In der Studie wurde auf die Z-Scores verzichtet. Die International Society for Clinical Densitometry (International Society for Clinical Densitometry 2004) empfiehlt die Darstellung der BMD-Werte, der T-Scores und/oder der Z-Scores. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die T-Scores. Es ist anzunehmen, dass trotz unterschiedlicher, geschlechtsspezifischer, pathophysiologischer Knochenprozesse (Fleisch H. 1997) die Angaben der BMD in T-Scores für beide Geschlechter übertragbar sind. Sanders (Sanders et al. 1999) fand hinsichtlich der Bedeutung der Geschlechter auf die Frakturrate heraus Männer im Alter zwischen 35 und 55 Jahren haben eine doppelt so hohe Frakturrate als Frauen gleichen Alters. Bei 60-jährigen Frauen ist das Frakturrisiko 7-fach höher als bei Frauen jünger als 55 Jahre. Wohingegen bei 60-jährigen Männern im Vergleich zu Männern, jünger als 55 Jahre, das Risiko nur 0,5-fach erhöht ist. Insgesamt haben Frauen ein 3 bis 4-fach höheres Frakturrisiko als Männer.

Einschränkend ist anzumerken, dass in dieser Studie der Stichprobenumfang zu gering und die Dauer der Studie zu kurz war, um einen Unterschied bei der Frakturrate statistisch absichern zu können. Die Senkung der Frakturrate ist klinisch der wichtigste Endpunkt in der Osteoporosetherapie, doch korrelieren Verbesserungen der Knochendichte und biochemische Knochenumsatzmarker nachweislich mit einer Frakturrisikoreduktion (Hosking et al. 2003)

8. Schlußfolgerungen

Die bisherigen Erkenntnisse, dass eine alleinige Basistherapie bestehend aus Kalzium und Vitamin D₃, eine gute und sinnvolle Ergänzung zur Stabilisierung der Knochendichte darstellt, werden durch unsere Studie unterstützt. Als alleinige Therapie bei Osteoporose nach Lebertransplantation ist diese Medikation unzureichend. Unsere Studie zeigt selbst bei kleiner Patientenzahl an Hand der Frakturhäufigkeiten und der BMD-Werte der Frakturregionen, dass bei lebertransplantierten Patienten eine postoperative Bisphosphonattherapie sinnvoll ist. Osteoporose assoziierte Frakturen lassen sich durch eine alleinige Basistherapie nicht ausreichend vermindern. In unserer Studie stellte sich heraus, dass die unmittelbare Knochendichteabnahme nach Transplantation nicht zu beherrschen ist. In dieser Zeit wies die ibandronatbehandelte Gruppe schlechtere Knochenmineraldichten als die Kontrollgruppe auf. Die Kontrollgruppe zeigt trotz Basistherapie nach 12 und 24 Monaten in allen Messregionen eine defizitäre Knochendichte. Die Ibandronatgruppe zeigt erst nach 6 Monaten eine Zunahme der Knochendichte. Diese hält in den darauffolgenden Monaten an und überragt dann häufig die Ausgangsdichte vor Transplantation. In der Osteoporosehäufigkeit und bei den Frakturereignissen ergab sich ein schlechteres Outcome der Kontrollgruppe gegenüber der Ibandronatgruppe nach dem ersten postoperativen Jahr. Das Bisphosphonat Ibandronat hat sich als gut verträgliches Medikament erwiesen. Durch die intravenöse Applikation ist eine gute Compliance ohne zusätzliche Belastung der Patienten gesichert. Aufwendige Einnahmeschemata wie bei einer oralen Bisphosphonattherapie entfallen. Ibandronat erhöht die Knochendichte, vor allem an der Lendenwirbelsäule, dem Schenkelhals und dem Gesamtfemur, und vermindert somit das Frakturrisiko in diesen prädisponierten Arealen nach 12 und 24 Monaten.

Als klinische Ergebnisse dieser Studie wird die Osteodensitometrie sich im Rahmen der Evaluierung zur Lebertransplantation im Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena etablieren. Durch eine suffiziente präoperative Diagnostik bestehend aus: Anamnese, Laboruntersuchungen, DXA-Messungen der LWS, Schenkelhals, Gesamtfemur, p-QCT-Messungen des distalen Radius und Röntgenkontrollen der BWS und LWS in 2 Ebenen, sollen eine bestehende Osteopenie, Osteoporose und

Frakturen frühzeitig diagnostiziert werden. Ziel wird es sein Patienten mit einer vorbestehenden Osteopenie mit einer Basistherapie bestehend aus Kalzium 1000 mg/d und 1000 IE Vitamin D₃ präoperativ zu versorgen. Patienten mit einer diagnostizierten Osteoporose sollen einer frühzeitigen Therapie, bestehend aus der Basismedikation und einem Bisphosphonat, bereits vor Transplantation zugeführt werden. Ergänzend kommen die Schmerztherapie und physiotherapeutische Behandlungen hinzu. Eine Verminderung der Frakturnrate in den kritischen ersten 3 Monaten soll vor allem durch eine bessere Aufklärung von Patient und medizinischen Personal, durch Verwendung von Hilfsmitteln z.B. Protektoren und durch eine verminderte Immobilisationszeit erreicht werden. Der Wirkeintritt der Ibandronatbehandlung ist bei der BMD-Messung nach ca. 6 Monaten nachzuweisen, mit adäquaten Knochenresoptionsmarkern ist die Wirkung noch frühzeitiger zu beurteilen. Bei einer derzeitigen Wartezeit der zur Lebertransplantation evaluierten Patienten von ein bis zwei Jahren ist zu überlegen, inwieweit sich die initiale, postoperative Knochendichteabnahme durch eine frühzeitige Bisphosphonattherapie vor Transplantation vermindern lässt.

9. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abdelhadi M, Ericzon BG, Hultenby K, Sjoden G, Reinholt FP, Nordenstrom J. 2002. Structural skeletal impairment induced by immunosuppressive therapy in rats: cyclosporine A vs tacrolimus. *Transpl Int*, 15 (4):180-187.
- Ackerknecht EH und Murker AH. 2002. *Geschichte der Medizin*. Stuttgart, New York: Georg-Thieme Verlag.
- Adami S, Felsenberg D, Christiansen C, Robinson J, Lorenc RS, Mahoney P, Coutant K, Schimmer RC, Delmas PD. 2004. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. *Bone*, 34 (5):881-889.
- Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R. 2004. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res*, 19 (12):2012-2020.
- Ansari SM, Begum T, Siddique AB. 2004. Usefulness of bone mineral density measurement in menopausal woman: a study of 217 post menopausal women. *Bangladesh Med Res Counc Bull*, 30 (1):25-30.
- Bartl R. 2001. *Osteoporose-Prävention•Diagnostik•Therapie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Behre A, Janott J, Pfohl M, Schatz H, Pfeiffer A. 2001. [Clinical value of urinary pyridinium crosslinks as osteoporosis markers: evaluation of a population survey of vertebral osteoporosis]. *Med Klin (Munich)*, 96 (7):378-382.
- Belle SH, Beringer KC, Murphy JB, Detre KM. 1992. The Pitt-UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl*:17-32.
- Bjoro K, Brandsaeter B, Wiencke K, Bjoro T, Godang K, Bollerslev J, Schrumpf E. 2003. Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 38 (3):320-327.
- Black DM, Thompson DE. 1999. The effect of alendronate therapy on osteoporotic fracture in the vertebral fracture arm of the Fracture Intervention Trial. *Int J Clin Pract Suppl*, 101:46-50.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R, Tripathy D, Bergstrom B. 2004. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer*, 90 (6):1133-1137.
- Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, Delmas PD, Diel IJ, Fleisch H, Kanis JA, Kyle RA, Mundy GR, Paterson AH, Rubens RD. 1998. Current use of bisphosphonates

- in oncology. International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 16 (12):3890-3899.
- Bord S, Ireland DC, Beavan SR, Compston JE. 2003. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone*, 32 (2):136-141.
- Bottcher J, Malich A, Pfeil A, Petrovitch A, Lehmann G, Heyne JP, Hein G, Kaiser WA. 2004. Potential clinical relevance of digital radiogrammetry for quantification of periarticular bone demineralization in patients suffering from rheumatoid arthritis depending on severity and compared with DXA. *Eur Radiol*, 14 (4):631-637.
- Carey EJ, Balan V, Kremers WK, Hay JE. 2003. Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem. *Liver Transpl*, 9 (11):1166-1173.
- Chan YM, Zaitun Y, Suriah AR, Chee SS, Chan SP, Kandiah M, Lee LF. 2004. Efficacy of calcium supplementation and weight-bearing exercise in reducing rate of bone loss in postmenopausal Chinese women - a two-year randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr*, 13 (Suppl):S149.
- Christgau S, Cloos PA. 2003. Current and future applications of bone turnover markers. *Clin Lab*, 49 (9-10):439-446.
- Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, Cooper C, Lips P, Bhalla AK, Cannata JB, Eastell R, Felsenberg D, Gennari C, Johnell O, Kanis JA, Kiss C, Masaryk P, Naves M, Poor G, Raspe H, Reid DM, Reeve J, Stepan J, Todd C, Woolf AD, O'Neill TW. 2004. Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. *Osteoporos Int*, 15 (2):113-119.
- Cohen A, Shane E. 2003. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int*, 14 (8):617-630.
- Compston J. 2003a. The skeletal effects of liver transplantation in children. *Liver Transpl*, 9 (4):371-372.
- Conte P, Guarneri V. 2004. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist*, 9 Suppl 4:28-37.
- Dequeker J. 1999. NSAIDs/corticosteroids--primum non nocere. *Adv Exp Med Biol*, 455:319-325.
- Dequeker J. 2000. Osteoporotic fractures, ageing, and the bone density T-score. *Clin Rheumatol*, 19 (3):171-173.
- Dequeker J, Borghs H, Van Cleemput J, Nevens F, Verleden G, Nijs J. 2000. Transplantation osteoporosis and corticosteroid-induced osteoporosis in autoimmune diseases: experience with alfacalcidol. *Z Rheumatol*, 59 Suppl 1:53-57.

- Dodidou P, Bruckner T, Hosch S, Haass M, Klar E, Sauer P, Ziegler R, Leidig-Bruckner G. 2003. Better late than never? Experience with intravenous pamidronate treatment in patients with low bone mass or fractures following cardiac or liver transplantation. *Osteoporos Int*, 14 (1):82-89.
- Dooley M, Balfour JA. 1999. Ibandronate. *Drugs*, 57 (1):101-108; discussion 109-110.
- Dreinhofer KE, Anderson M, Feron JM, Herrera A, Hube R, Johnell O, Lidgren L, Miles K, Tarantino U, Simpson H, Wallace WA. 2004. Multinational survey of osteoporotic fracture management. *Osteoporos Int*.
- DSO 2004. www.dso.de; 01.10.2004.
- Durieux S, Mercadal L, Orcel P, Dao H, Rioux C, Bernard M, Rozenberg S, Barrou B, Bourgeois P, Deray G, Bagnis CI. 2002. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation*, 74 (4):496-500.
- DVO-Leitlinie 2003. www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo; 01.10.2004.
- Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hay SM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston SH, Reeve J, Russell RG, Stevenson JC. 2001. Secondary prevention of osteoporosis: when should a non-vertebral fracture be a trigger for action? *Qjm*, 94 (11):575-597.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. 1999. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama*, 282 (7):637-645.
- Euröpäische Gemeinschaft 1999. www.prnewswire.co.uk/cgi/release?id=111832.
- Figueiredo FA, Brandao C, Perez Rde M, Barbosa WF, Kondo M. 2003. Low bone mineral density in noncholestatic liver cirrhosis: prevalence, severity and prediction. *Arq Gastroenterol*, 40 (3):152-158.
- Fleisch H. 1993a New bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int*, 3 Suppl 2:S15-22.
- Fleisch H. 1994. Bisphosphonates: pharmacology. *Semin Arthritis Rheum*, 23 (4):261-262.
- Fleisch H. 1996. The bisphosphonate ibandronate, given daily as well as discontinuously, decreases bone resorption and increases calcium retention as assessed by ⁴⁵Ca kinetics in the intact rat. *Osteoporos Int*, 6 (2):166-170.

- Fleisch H. 1997a. Mechanisms of action of the bisphosphonates. *Medicina (B Aires)*, 57 Suppl 1:65-75.
- Fleisch H. 1997b. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use in osteoporosis--an update. *Horm Metab Res*, 29 (3):145-150.
- Fleisch H. 1997c. Bisphosphonate bei Knochenerkrankungen. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber.
- Fleisch H. 2003. Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J*, 12 Suppl 2:S142-146.
- Fleisch H, Bisaz S. 1962. Mechanism of calcification: inhibitory role of pyrophosphate. *Nature*, 195:911.
- Fleisch H, Hofstetter W, Felix R, Cecchini M, Wetterwald A. 1993b. The role of macrophage stimulating factor M-CSF in bone resorption. *Osteoporos Int*, 3 Suppl 1:108-110.
- Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. 2000. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (5):1895-1900.
- Frost HM. 1996. Perspectives: a proposed general model of the "mechanostat" (suggestions from a new skeletal-biologic paradigm). *Anat Rec*, 244 (2):139-147.
- Frost HM. 2000. Muscle, bone, and the Utah paradigm: a 1999 overview. *Med Sci Sports Exerc*, 32 (5):911-917.
- Gardner MJ, Flik KR, Mooar P, Lane JM. 2002. Improvement in the undertreatment of osteoporosis following hip fracture. *J Bone Joint Surg Am*, 84-A (8):1342-1348.
- Giza D, Stompor T, Kutra B, Sieradzki J, Sulowicz W. 2001. [Bone metabolism as assessed with selected markers of bone turnover as well as densitometry analysis in patients after successful kidney transplantation]. *Przegl Lek*, 58 (11):979-984.
- Greenspan SL, Rosen HN, Parker RA. 2000a. Early changes in serum N-telopeptide and C-telopeptide cross-linked collagen type 1 predict long-term response to alendronate therapy in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (10):3537-3540.
- Greenspan SL, Harris ST, Bone H, Miller PD, Orwoll ES, Watts NB, Rosen CJ. 2000b. Bisphosphonates: safety and efficacy in the treatment and prevention of osteoporosis. *Am Fam Physician*, 61 (9):2731-2736.

- Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga JD, Clarke BL, Hay JE. 2003. Bone histomorphometric changes after liver transplantation for chronic cholestatic liver disease. *J Bone Miner Res*, 18 (12):2190-2199.
- Haagsma EB, Thijn CJ, Post JG, Slooff MJ, Gips CH. 1988. Bone disease after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol*, 6 (1):94-100.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoesly MS, Axelrod DW, Miller PD. 1999. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama*, 282 (14):1344-1352.
- Hellgren A, Berglund B, Gunnarsson U, Hansson K, Norberg U, Backman L. 1998. Health-related quality of life after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*, 4 (3):215-221.
- Hofbauer LC, Schoppert M. 2004. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *Jama*, 292 (4):490-495.
- Hommann M, Abendroth K, Lehmann G, Patzer N, Kornberg A, Voigt R, Seifert S, Hein G, Scheele J. 2002. Effect of transplantation on bone: osteoporosis after liver and multivisceral transplantation. *Transplant Proc*, 34 (6):2296-2298.
- Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Valimaki M, Benhamou L, Reginster JY, Yacik C, Rybak-Feglin A, Petruschke RA, Zaru L, Santora AC. 2003. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*, 19 (5):383-394.
- Hunter DJ, Sambrook PN. 2000. Bone loss. *Epidemiology of bone loss. Arthritis Res*, 2 (6):441-445.
- Hussaini SH, Oldroyd B, Stewart SP, Roman F, Smith MA, Pollard S, Lodge P, O'Grady JG, Losowsky MS. 1999. Regional bone mineral density after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11 (2):157-163.
- Inoue T, Kawamura I, Matsuo M, Aketa M, Mabuchi M, Seki J, Goto T. 2000. Lesser reduction in bone mineral density by the immunosuppressant, FK506, compared with cyclosporine in rats. *Transplantation*, 70 (5):774-779.
- International Society for Clinical Densitometry 2004. Indications and reporting for dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Densitom*, 7 (1):37-44.
- Ippoliti G, Pellegrini C, Campana C, Rinaldi M, D'Armini A, Goggi C, Aiello M, Viganò M. 2003. Clodronate treatment of established bone loss in cardiac recipients: a randomized study. *Transplantation*, 75 (3):330-334.

- Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla AK, Armas JB, Cannata JB, Delmas PD, Dequeker J, Dilsen G, Eastell R, Ershova O, Falch JA, Felsch B, Havelka S, Hoszowski K, Jajic I, Kragl U, Johnell O, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Marchand F, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Pols HA, Poor G, Rapado A, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Janott J, Scheidt-Nave C, Stepan J, Todd C, Weber K, Woolf AD, Ambrecht G, Gowin W, Felsenberg D, Lunt M, Kanis JA, Reeve J, Silman AJ, O'Neill TW. 2001. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*, 12 (2):85-90.
- Kallen KJ. 2002. The role of transsignalling via the agonistic soluble IL-6 receptor in human diseases. *Biochim Biophys Acta*, 1592 (3):323-343.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. 2004. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*, 19 (6):893-899.
- Keller TH, Lehmann G, Sperschneider H. 2004. Effekt des Bisphosphonates Ibandronat bei der Behandlung der Osteoporose nach Nierentransplantation. *Nieren- und Hochdruckerkrankungen 2004* [in press].
- Kenny AM, Prestwood KM. 2000. Osteoporosis. Pathogenesis, diagnosis, and treatment in older adults. *Rheum Dis Clin North Am*, 26 (3):569-591.
- Keogh JB, Tsalamandris C, Sewell RB, Jones RM, Angus PW, Nyulasi IB, Seeman E. 1999. Bone loss at the proximal femur and reduced lean mass following liver transplantation: a longitudinal study. *Nutrition*, 15 (9):661-664.
- Kessel B. 2004. Hip fracture prevention in postmenopausal women. *Obstet Gynecol Surv*, 59 (6):446-455; quiz 485.
- Kusec V, Smalcelj R. 2004. [Importance of biochemical indicators of bone turnover in patients on chronic dialysis and after kidney transplantation]. *Acta Med Croatica*, 58 (1):51-57.
- Lane JM, Russell L, Khan SN. 2000. Osteoporosis. *Clin Orthop*, (372):139-150.
- Lang T, LeBlanc A, Evans H, Lu Y, Genant H, Yu A. 2004. Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. *J Bone Miner Res*, 19 (6):1006-1012.
- Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. 2004. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom*, 7 (1):1-6.
- Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, Otto G, Lange R, Theilmann L, Zimmerman R, Pritsch M, Ziegler R. 2001. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet*, 357 (9253):342-347.

- Lochmuller EM, Muller R, Kuhn V, Lill CA, Eckstein F. 2003. Can novel clinical densitometric techniques replace or improve DXA in predicting bone strength in osteoporosis at the hip and other skeletal sites? *J Bone Miner Res*, 18 (5):906-912.
- Mancini I, Dumon JC, Body JJ. 2004. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol*, 22 (17):3587-3592.
- Manganelli P, Giuliani N, Fietta P, Mancini C, Lazzaretti M, Pollini A, Quaini F, Pedrazzoni M. 2004. OPG/RANKL system imbalance in a case of hepatitis C-associated osteosclerosis: the pathogenetic key? *Clin Rheumatol*.
- Manolagas SC, Jilka RL. 1995. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*, 332 (5):305-311.
- Melton LJ, 3rd, Thamer M, Ray NF, Chan JK, Chesnut CH, 3rd, Einhorn TA, Johnston CC, Raisz LG, Silverman SL, Siris ES. 1997. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res*, 12 (1):16-23.
- Meunier PJ. 2003. [Large clinical trials for osteoporosis]. *Therapie*, 58 (5):415-420.
- Milner RJ, Farese J, Henry CJ, Selting K, Fan TM, de Lorimier LP. 2004. Bisphosphonates and cancer. *J Vet Intern Med*, 18 (5):597-604.
- Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Rimola A, Rodes J, Munoz-Gomez J. 2001a. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int*, 68 (2):83-86.
- Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Ordi J, Rimola A, Rodes J, Munoz-Gomez J. 2001b. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int*, 12 (6):484-492.
- Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Atteritano M, Pizzoleo MA, Cincotta M, La Rosa M, Guarino R, Meo A, Frisina N. 2004. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of thalassemia-induced osteoporosis: new pieces of the puzzle. *J Bone Miner Res*, 19 (5):722-727.
- National Osteoporosis Foundation 1996. Guidelines for the early detection of osteoporosis and prediction of fracture risk. Council of the National Osteoporosis Foundation. *S Afr Med J*, 86 (9):1113-1116.
- Negri AL, Plantalech LC, Russo Picasso MF, Otero A, Sarli M. 1999. [Post-transplantation osteoporosis]. *Medicina (B Aires)*, 59 (6):777-786.

- Ng TM, Bajjoka IE. 1999. Treatment options for osteoporosis in chronic liver disease patients requiring liver transplantation. *Ann Pharmacother*, 33 (2):233-235.
- Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. 2001. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int*, 69 (6):321-326.
- Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PW, Bishop N, Alexander GJ, Compston JE. 2000. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 12 (8):931-935.
- Olsson C, Petersson C, Nordquist A. 2003. Increased mortality after fracture of the surgical neck of the humerus: a case-control study of 253 patients with a 12-year follow-up. *Acta Orthop Scand*, 74 (6):714-717.
- Pecherstorfer M, Ludwig H, Schlosser K, Buck S, Huss HJ, Body JJ. 1996. Administration of the bisphosphonate ibandronate (BM 21.0955) by intravenous bolus injection. *J Bone Miner Res*, 11 (5):587-593.
- Pfeifer M, Lehmann R, Minne HW. 2001. [Therapy of osteoporosis from the viewpoint of evidence-based medicine]. *Med Klin (Munich)*, 96 (5):270-280.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. 2000. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res*, 15 (6):1113-1118.
- Pfeilschifter J. 2004 Die DVO/DOP Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose. [Vortrag] Ärzteswoche Thüringen, Weimar.
- Pietschmann P, Peterlik M. 1999. [Pathophysiology and therapy of osteoporosis]. *Radiologe*, 39 (3):228-234.
- Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ, 3rd. 1997. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res*, 12 (1):24-35.
- Reeves HL, Francis RM, Manas DM, Hudson M, Day CP. 1998. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*, 4 (5):404-409.
- Ringe JD. 1997. [Bisphosphonate therapy in corticoid-induced osteoporosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 122 (40):1231.
- Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. 2003a. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int*, 14 (10):801-807.
- Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. 2003b. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage

- over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)*, 42 (6):743-749.
- Rodino MA, Shane E. 1998. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med*, 104 (5):459-469.
- Rogers MJ, Chilton KM, Coxon FP, Lawry J, Smith MO, Suri S, Russell RG. 1996. Bisphosphonates induce apoptosis in mouse macrophage-like cells in vitro by a nitric oxide-independent mechanism. *J Bone Miner Res*, 11 (10):1482-1491.
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. 1998. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med*, 339 (5):292-299.
- Sambrook P. 1994. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Aust Fam Physician*, 23 (10):1965-1966.
- Sambrook P, O'Neill S, Diamond T, Flicker L, MacLennan A. 2000. Postmenopausal osteoporosis treatment guidelines. *Aust Fam Physician*, 29 (8):751-753, 756-758.
- Sambrook PN. 1996. Calcium and vitamin D therapy in corticosteroid bone loss: what is the evidence. *J Rheumatol*, 23 (6):963-964.
- Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh AM, Macdonald P, Spratt P, Freund J, Eisman JA. 1994a. Bone loss after heart transplantation: a prospective study. *J Heart Lung Transplant*, 13 (1 Pt 1):116-120; discussion 121.
- Sambrook PN, Kelly PJ, Fontana D, Nguyen T, Keogh A, Macdonald P, Spratt P, Freund J, Eisman JA. 1994b. Mechanisms of rapid bone loss following cardiac transplantation. *Osteoporos Int*, 4 (5):273-276.
- Sanders KM, Seeman E, Ugoni AM, Pasco JA, Martin TJ, Skoric B, Nicholson GC, Kotowicz MA. 1999. Age- and gender-specific rate of fractures in Australia: a population-based study. *Osteoporos Int*, 10 (3):240-247.
- Sattler AM, Schoppet M, Schaefer JR, Hofbauer LC. 2004. Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease. *Calcif Tissue Int*, 74 (1):103-106.
- Sayegh RA, Stubblefield PG. 2002. Bone metabolism and the perimenopause overview, risk factors, screening, and osteoporosis preventive measures. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 29 (3):495-510.
- Schmolke B. 2001. [Laboratory diagnosis of osteoporosis]. *Orthopade*, 30 (7):425-436.
- Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. 2004. Fracture incidence and

- association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*, 34 (1):195-202.
- Seeman E, Eisman JA. 2004. 7: Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat. The single most important consideration is the individual's absolute risk of fracture. *Med J Aust*, 180 (6):298-303.
- Segal E, Baruch Y, Kramsky R, Raz B, Tamir A, Ish-Shalom S. 2003. Predominant factors associated with bone loss in liver transplant patients - after prolonged post-transplantation period. *Clin Transplant*, 17 (1):13-19.
- Seibel MJ, Lang M, Geilenkeuser WJ. 2001. Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem*, 47 (8):1443-1450.
- Siggelkow H, Eidner T, Lehmann G, Viereck V, Raddatz D, Munzel U, Hein G, Hufner M. 2003. Cytokines, osteoprotegerin, and RANKL in vitro and histomorphometric indices of bone turnover in patients with different bone diseases. *J Bone Miner Res*, 18 (3):529-538.
- Suzuki K, Takahashi J, Takada H, Kuwayama H. 2004. [Osteoporosis associated with chronic liver disease]. *Nippon Rinsho*, 62 Suppl 2:728-731.
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care 2003. [Osteoporosis--prevention, diagnosis and treatment. A systematic literature review. SBU conclusions and summary]. *Lakartidningen*, 100 (45):3590-3595.
- Torregrosa JV, Moreno A, Gutierrez A, Vidal S, Oppenheimer F. 2003. Alendronate for treatment of renal transplant patients with osteoporosis. *Transplant Proc*, 35 (4):1393-1395.
- Trautwein C, Possienke M, Schlitt HJ, Boker KH, Horn R, Raab R, Manns MP, Brabant G. 2000. Bone density and metabolism in patients with viral hepatitis and cholestatic liver diseases before and after liver transplantation. *Am J Gastroenterol*, 95 (9):2343-2351.
- Ullom-Minnich P. 1999. Prevention of osteoporosis and fractures. *Am Fam Physician*, 60 (1):194-202.
- Vedi S, Greer S, Skingle SJ, Garrahan NJ, Ninkovic M, Alexander GA, Compston JE. 1999. Mechanism of bone loss after liver transplantation: A histomorphometric analysis. *J Bone Miner Res*, 14 (2):281-287.
- Watts NB. 1999. Postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv*, 54 (8):532-538.
- Wiegand R. 2003 Untersuchungen zum Nachweis der Advanced Glycation Endproducts (AGEs) Pentosidin und Nε-Carboxymethyllysin bei einem osteoporotischen Patientengut. [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

World Health Organisation 2003. Prevention and management of osteoporosis.
World Health Organ Tech Rep Ser, 921:1-164.

Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H. 2003a. Association of polymorphisms of the osteoprotegerin gene with bone mineral density in Japanese women but not men. *Mol Genet Metab*, 80 (3):344-349.

Yamada Y, Ando F, Niino N, Miki T, Shimokata H. 2003b. Association of polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese. *J Hum Genet*, 48 (9):469-475.

10. Anhang

Tab. 11 Zusammenfassung der medianen Absolutwerte (g/cm² bzw. mg/cm³)

Messort	Kontrollgruppe n= 32	2 mg Ibandronat n= 28
LWS		
Baseline	0,9	0,891
12 Monate	0,872	0,929
24 Monate	0,843	0,884
%-Änderung 12 Monate	-3,27	-0,23
%-Änderung 24 Monate	-5,67	+6,02
Schenkelhals		
Baseline	0,775	0,719
12 Monate	0,756	0,714
24 Monate	0,674	0,713
%-Änderung 12 Monate	-3,24	-2,20
%-Änderung 24 Monate	-3,88	+0,60
Gesamtfemur		
Baseline	0,912	0,812
12 Monate	0,875	0,80
24 Monate	0,735	0,813
%-Änderung 12 Monate	-3,29	-2,9
%-Änderung 24 Monate	-0,92	± 0
Ultradistaler Radius		
Baseline	293	279
12 Monate	272	259
24 Monate	261	238
%-Änderung 12 Monate	-3,89	-5,06
%-Änderung 24 Monate	-1,04	-5,03

Tab. 12 Zusammenfassung der T-Scores als Mediane

Messort	Kontrollgruppe n= 32	2 mg Ibandronat n= 28
LWS		
Baseline	-1,46	-1,75
12 Monate	-1,79	-1,34
24 Monate	-2,61	-1,82
%-Änderung 12 Monate	-10,78	-2,36
%-Änderung 24 Monate	-9,36	+19,84
Schenkelhals		
Baseline	-1,54	-2,01
12 Monate	-1,63	-1,94
24 Monate	-2,66	-2,23
%-Änderung 12 Monate	-19,97	-14,58
%-Änderung 24 Monate	-5,74	+0,64
Gesamtfemur		
Baseline	-0,935	-1,58
12 Monate	-1,22	-1,49
24 Monate	-2,31	-1,43
%-Änderung 12 Monate	-17,77	-9,63
%-Änderung 24 Monate	-10,40	± 0
Ultradistaler Radius		
Baseline	-1,4	-1,7
12 Monate	-1,65	-1,6
24 Monate	-2,25	-2,1
%-Änderung 12 Monate	-17,03	-15,53
%-Änderung 24 Monate	-18,10	-10,96

11. Danksagung

Herrn Dr. med. M. Hommann danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Studie und der Erstellung der Arbeit. Besonders für den freundschaftlichen Umgang und dem vertrauensvollen Miteinander gilt mein Dank. Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. med. G. Lehmann bedanken, welche uns von internistischer Seite mit konstruktiver Kritik zur Seite stand. Ein spezieller Dank geht an das Team der Transplantationssprechstunde (Schwester Claudia, Schwester Babette und Schwester Sandra). Sie haben mich sowohl als Kolleginnen der LTX-Sprechstunde, als auch bei der Studiendurchführung unterstützt. Ein weiterer Dank geht an Frau A. Schubert aus dem rheumatologisch-osteologischen Forschungslabor und Frau C. Hemmelmann vom Institut für Medizinische Statistik, die mich bei der Bestimmung der biochemischen Parameter und der sorgfältigen statistischen Auswertung unterstützt haben. Bei dem Evangelischen Studienwerk e.V. Villigst möchte ich mich für das Stipendium, das entgegengebrachte Vertrauen und insbesondere für die Verlängerung meiner Förderung zur Fertigstellung dieser Arbeit ganz herzlich bedanken.

12. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Dr. M. Hommann, Dr. G. Lehmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

das ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, am 11. Januar 2005

Daniel Kämmerer

13. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Daniel Kämmerer
Geboren am	15.11.1978
In	Sömmerda
Konfession	evangelisch
Familienstand	ledig

Schul Ausbildung

09/1985 bis 02/1986	Grundschule Kindelbrück
02/1986 bis 07/1991	Grundschule Legefeld
07/1991 bis 07/1997	Gymnasium Bad Berka, Abschluß mit Abitur

Zivildienst

04/1998 bis 05/1999	Median- Kliniken Bad Berka, Krankenpflege
----------------------------	--

Hochschulausbildung

Seit 10/1999	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Abschluss voraussichtlich 04/2006
02/ 2005 bis 05/2005	Praktisches Jahr 1.Tertial Chirurgie Kantonspital Frauenfeld

Auslandsaufenthalte

09/1997 bis 03/1998	Victorville, Californien, USA
08/2003 bis 10/2003	Kathmandu, Nepal

Jena, den 11. Januar 2005

Daniel Kämmerer

